

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1956-1957

Série U. — N° 270

CONTRIBUTION
A
L'ENROBAGE GASTRO-RÉSISTANT
DES COMPRIMÉS

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le Janvier 1957

PAR

Guy BILLAT

JURY { MM. JANOT, *Président.*
L. DOMANGE, *Professeur.*
A. QUEVAUVILLER, *Maître de Conférences.*

PARIS
JOUVE, ÉDITEUR

15, Rue Racine, 15

1957

FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

Nom du Candidat : **BILLAT** Guy.

Date de la soutenance : Janvier 1957

Numéro d'ordre : 270.

1

BILLAT (Guy). — Contribution à l'enrobage gastro-résistant des comprimés. — Paris, Jouve, édit., 1957, in-8°, 74 p.

Th. Doct. Univ. Pharm. Paris, 1957
N° 270.

2

BILLAT (Guy). — Contribution à l'enrobage gastro-résistant des comprimés. — Paris, Jouve, édit., 1957, in-8°, 74 p.

Th. Doct. Univ. Pharm. Paris, 1957
N° 270.

3

BILLAT (Guy). — Contribution à l'enrobage gastro-résistant des comprimés. — Paris, Jouve, édit., 1957, in-8°, 74 p.

Th. Doct. Univ. Pharm. Paris, 1957
N° 270.

4

BILLAT (Guy). — Contribution à l'enrobage gastro-résistant des comprimés. — Paris, Jouve, édit., 1957, in-8°, 74 p.

Th. Doct. Univ. Pharm. Paris, 1957
N° 270.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1956-1957

Série U. — N° 270

CONTRIBUTION
A
L'ENROBAGE GASTRO-RÉSISTANT
DES COMPRIMÉS

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le Janvier 1957

PAR

Guy BILLAT

JURY { MM. JANOT, *Président.*
L. DOMANGE, *Professeur.*
A. QUEVAUVILLER, *Maître de Conférences.*

PARIS
JOUVE, ÉDITEUR

15, Rue Racine, 15

1957

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM. RENÉ FABRE, *Doyen*, C. ✱, ☉ C. Membre de l'Institut.
 R. DELABY, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I.
 G. CUVIER, *Secrétaire Général*, ✱, ☉ I.
 JEANDEL, *Secrétaire*, ☉ I.

M. QUILLIOT, *Rédacteur*.

M^{me} ESPINASSE, *Rédactrice*, ☉ I.

M^{lle} DENNY, *Rédactrice*.

M^{me} CELLIER, *Commis*, ☉ A.

M^{lle} MORIN, *Commis*, ☉ A.

M^{me} CARON, *Commis*.

PROFESSEURS

MM. FABRE, C. ✱, ☉ C., Membre de l'Institut

DELABY, O. ✱, ☉ I.

PICON, O. ✱, ☉ I.

MASCRE, O. ✱, ☉ I.

JANOT, ✱ ☉ I.

CHARONNAT, ✱, ☉ I.

VALETTE, ✱, ☉ I.

BEDEL, ✱, ☉ I.

PARIS, ✱, ☉ I.

GUILLOT, ☉ I.

GAUTIER, ✱, ☉ I.

LAMBIN, (M^{lle}) ✱, ☉ I.

RAOUL, ☉ I.

COURTOIS, ✱, ☉ I.

DOMANGE, ✱, ☉ I.

CRÉTÉ, ✱, ☉ I.

MORETTE, ✱, ☉ I.

TRUHAUT, ✱, ☉ I.

CAVIER, ☉ I.

MOREAU, ✱, ☉ A.

GUY, ☉ A.

GERMAIN, ☉ A.

Toxicologie.

Pharmacie chimique.

Chimie minérale.

Botanique.

Pharmacie galénique.

Chimie organique.

Pharmacodynamie.

Législ. Déont. et Hist. de la Pharma-

Histoire naturelle des Médicaments

simples d'origine végétale.

Physique.

Chimie analytique.

Microbiologie.

Zoologie appliquée.

Chimie biologique.

Hydrologie et Hygiène.

Professeur à titre personnel.

Professeur à titre personnel.

Professeur à titre personnel.

Professeur sans chaire.

Professeur sans chaire.

Professeur sans chaire.

Professeur sans chaire.

M. RADAIS, C. ✱, ☉ I. : *Doyen Honoraire*

Professeurs Honoraires :

MM. DELÉPINE, C. ✱, ☉ I. et LEBEAU, C. ✱, ☉ I., Membre de l'Institut.

HÉRISSEY, C. ✱, ☉ I., LAUNOY, ✱ ☉ I., FLEURY, O. ✱, ☉ I.

MAITRES DE CONFÉRENCES

MM. PIETTE, ☉ A. Sciences naturelles.

QUEVAUVILLER, ☉ A. Sciences naturelles.

DAMIENS. Sciences physiques et chimiques.

DEYSSON, ☉ A. Sciences naturelles.

NALANGEAU, ☉ A. Sciences appliquées.

FLAHAUT. Sciences physiques et chimiques.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BORY. Sérologie.

CORRIEZ ☉ I. Physique.

DESIGNES. Microbiologie.

HAUSPE, ☉ A. Chimie générale et pharmaceutique.

LECLERC. Chimie biologique.

LONGUEVALLE (M^{lle}) ☉ I. Service examens de chimie.

MANGEOT, ☉ A. Chimie (4^e année).

BOURDON. Chimie analytique (1^{re} Année).

RENAULT H, ☉ A. Chimie analytique (2^e et 3^e Année).

SAVEL. Parasitologie.

ROLLEN (M^{lle}) ✱, ☉ A. Biologie végétale.

PELLERIN. Chimie analytique (2^e et 3^e année)

INSTITUT DE PHARMACOTECHNIE ET DE PHARMACODYNAMIE

MM. GOUTAREL ☉ A. Chef de trav. de Pharmacotech galéni.

M. LUSINCHI. Chef de trav. de Pharmacotech. chim.

M^{lle} MORIN. Chef de trav. de Pharmacodyn.

BIBLIOTHÈQUE

Conservateur : M. GARNIER, ✱, I ; M^{lle} LAVAUD, ☉ I.

Bibliothécaires : M^{me} KREHMER, ☉ A. ; M^{me} DESGRIPPES, ☉ A.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. M. JANOT

*qui a bien voulu présider cette Thèse
pour le remercier de sa grande sollicitude
en témoignage de profond respect.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. DOMANGE

et à

MONSIEUR A. QUEVAUVILLER,

Maître de Conférences,

*qui ont accepté de juger ce travail.
En très respectueux hommage et sincère
reconnaissance.*

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES AMIS

L'enrobage des formes pharmaceutiques : pilules, perles, comprimés, dragées, granules, etc., pose à la pharmacie industrielle sans cesse de nouveaux problèmes et en particulier celui du choix d'une substance protectrice permettant au médicament de franchir le passage gastrique sans atteinte, pour réserver son action à l'intestin.

Plusieurs solutions ont déjà été proposées mais non entièrement satisfaisantes.

Ces préoccupations n'ont pas échappé à M. le Professeur M.-M. JANOT qui, par souci didactique ou professionnel, n'ignore pas les besoins de l'exercice de la Pharmacie tant à l'officine qu'à l'usine.

Aussi, m'a-t-il proposé comme sujet de Thèse : l'étude comparée de diverses substances destinées à l'enrobage gastro-résistant.

Ce sujet, lorsque j'ai commencé à l'approfondir, m'a réellement passionné et, tout au cours de ce travail, M. le Professeur JANOT n'a cessé de me prodiguer ses conseils.

Je lui exprime mes bien sincères remerciements et l'assure de ma respectueuse reconnaissance.

Je dois aussi remercier très vivement le LABORATOIRE NATIONNEL pour toutes les facilités qu'il m'a données pour réaliser ce travail.

Mes remerciements vont également :

A Monsieur Jacques DUGNIOLLE dont la remarquable documentation m'a été bien précieuse.

A Monsieur VOLCKRINGER, aujourd'hui Chef du Service Central de la Pharmacie, qui m'a autorisé à reproduire les dessins cotés et les photos de son appareil.

A Monsieur LANDUCCI, Président Directeur Général de KODAK-PATHÉ, qui a bien voulu faire mettre à ma disposition l'*acétophthalate de cellulose* nécessaire à mes expériences et que je n'aurais pu me procurer sans son appui.

A Monsieur le Docteur FERRANÉ, Assistant de Radiologie du Service de Cardiologie de M. le Professeur LENÈGRE à l'Hôpital Boucicaut, qui a bien voulu prendre les radiographies permettant de constater l'efficacité de l'enrobage à l'*acetophthalate de cellulose*.

Et enfin, à Monsieur LE BEC, Chef de fabrication à l'Usine du LABORATOIRE NATIVELLE de Longjumeau, pour l'aide fidèle qu'il m'a apportée dans mes manipulations.

CONTRIBUTION A L'ENROBAGE GASTRO-RÉSISTANT DES COMPRIMÉS

Le plan de ce travail est le suivant :

1^o Introduction :

Enrobages simples.

Enrobages techniques, insolubles dans l'estomac et solubles dans l'intestin :

1) parce que les principes actifs utilisés sont nocifs pour l'estomac ou parce qu'ils provoquent des intolérances s'ils sont libérés à ce niveau.

2) parce qu'ils sont détruits par l'estomac ;

3) pour satisfaire aux exigences de la Législation française actuelle sur certains toxiques.

2^o Etude préliminaire sur des préparations commerciales.

3^o Tentatives d'enrobages gastro-résistants et entéro-solubles et contrôle :

1) avec l'Appareil du Codex français (Appareil type VOLCKRINGER). Mouvements horizontaux.

2) avec l'Appareil décrit par la Pharmacopée américaine (U. S. P. 14 et 15). Mouvements verticaux.

4^o Conclusions préliminaires.

5^o Tentatives complémentaires sur l'enrobage à l'acétophtalate de cellulose, éventuellement avec l'appoint d'adjuvant.

6^o Conclusion générale.

INTRODUCTION

Un grand nombre de spécialités est présenté sous forme de comprimés enrobés ou de dragées :

1^o Soit :

a) pour masquer une saveur désagréable (amertume de la Quinidine, saveur du Cascara, de l'Aloïne, de la Podophylline, du Camphre, de l'Aconit, de la Belladone, de la Valériane) ;

b) pour faciliter la déglutition de comprimés susceptibles de coller à la langue ou au palais ;

c) pour des raisons purement esthétiques : couleur brillante de l'enrobage par exemple ;

d) pour des raisons de sécurité au cours du travail industriel, pour éviter les confusions.

Il ne sera pas question ici de ces enrobages. Toutefois, et bien que cela ne soit pas tout à fait dans le cadre de ce travail, ouvrons ici une parenthèse à ce sujet.

Nous avons lu que GANS et CHAPKIN, du Columbia College of Pharmacy de New-York, avaient essayé un enrobage au Carbowax 6.000 pour remplacer l'enrobage au sucre ordinairement employé (15).

Selon ces auteurs, l'enrobage produit par cette nouvelle méthode serait au moins aussi stable, d'aussi bonne conservation et aussi soluble que l'enrobage au sucre. Les comprimés ainsi traités ne perdraient pas leur poli après avoir été manipulés.

Le temps requis pour l'application de cet enrobage serait à peine la moitié de celui nécessaire pour dragéifier avec du sucre, cet avantage étant attribué aux propriétés physiques du Carbowax, à l'utilisation de l'alcool comme solvant et au petit nombre de couches rendues nécessaires pour enrober.

De plus, le Carbowax 6.000 serait plus facile à utiliser sans

expérience que l'enrobage au sucre et n'apporterait ni supplément de calories ni de sucre aux maladies pour lesquels le sucre est prohibé.

Enfin, cet enrobage ne serait pas hygroscopique et la toxicité du Carbowax 6.000 serait suffisamment basse pour donner toute garantie à son utilisation, bien que d'autres Auteurs aient dit que le Carbowax 6.000 ne pouvait être considéré comme une substance inerte.

Nous avons voulu avoir la confirmation de ce qui précède et vérifier si cet enrobage au Carbowax 6.000 ne serait pas gastro-résistant. Ayant pu nous en procurer un échantillon, nous avons enrobé quelques comprimés avec ce produit.

Effectivement, la fabrication a été facile, les comprimés obtenus avaient un poli tout à fait satisfaisant et ne se ternissant pas aussi facilement que le poli obtenu après enrobage au sucre. Mais malheureusement, le temps de désagrégation des comprimés ainsi enrobés a été de 20 minutes seulement dans le milieu gastrique artificiel et dans l'eau.

En enrobant préalablement les comprimés au gluten, nous avons obtenu un temps de désagrégation de 30 minutes, peu différent de celui que nous avons obtenu avec le gluten pur.

Il ne peut donc être question d'utiliser le Carbowax 6.000 comme enrobage gastro-résistant, mais il peut être essayé pour se substituer éventuellement à l'enrobage classique au sucre, sous la condition que son inocuité discutée soit confirmée.

2° Soit pour des raisons techniques :

a) Pour faire passer directement dans l'intestin des produits nocifs pour la muqueuse gastrique tels que le mercure, le fer, la créosote, ou susceptibles de provoquer des réflexes indésirables : vomissements dus à certaines substances irritantes ou autres, à certains glucosides tels que l'oléandrine, à certains sulfamides, à l'émétine, à l'atébérine, etc., et toutes autres intolérances en général : crampes, etc.

b) Pour faire passer directement dans l'intestin des produits sensibles au milieu gastrique et qui risquent d'être détruits ou précipités soit par l'acide chlorhydrique, soit par la pepsine : tanin, bismuth, sels de théophyllines solubles, etc., certains produits opothérapiques, etc., et éventuellement pour faire passer

directement dans le milieu gastrique ou intestinal des produits sensibles aux ferments salivaires

c) Lorsqu'il est souhaitable de parvenir à une forte concentration d'un médicament donné dans l'intestin (vermifuge par exemple).

d) Pour des raisons de Législation pharmaceutique. Certains produits ont des doses limites d'administration au-dessous desquelles ils ne figurent pas aux Tableaux de Toxiques. Il existe des limites de tolérance pour lesquelles un produit n'est pas justifiable de la Législation « Toxique » s'il est revêtu d'un enrobage résistant au milieu gastrique. Le Législateur, dans ce cas, a voulu retarder de plusieurs heures l'absorption du médicament.

e) Pour obtenir une action retardée.

f) Enfin, pour des médicaments susceptibles de s'altérer au cours de leur conservation s'ils n'étaient pas enrobés (Produits hygroscopiques ou autres).

ÉTUDE PRÉLIMINAIRE

On comprendra facilement que pour toutes ces raisons, il est absolument indispensable de bien connaître les enrobages susceptibles d'être utilisés.

Nous nous sommes occupé d'enrobages susceptibles de résister au milieu gastrique et de se désagréger dans le milieu intestinal. Cela nous est apparu encore plus utile qu'il était possible de le prévoir lorsqu'au début de ce travail nous avons eu la curiosité d'examiner un certain nombre de spécialités de vente courante :

Mode opératoire utilisé : 5 dragées sont placées dans l'appareil décrit page 212 du Codex 1949 et contenant 100 cm³ de milieu gastrique artificiel ou de milieu intestinal artificiel, au lieu de 100 cm³ d'eau comme il est indiqué par le Codex, ce milieu étant maintenu à la température ambiante, soit 20° dans nos conditions d'expérience.

Toutes les 15 minutes, nous avons agité pendant 15 secondes jusqu'à désintégration complète.

Milieu gastrique artificiel utilisé :

Pepsine titre 100	5 g
Acide chlorhydrique fumant	7 g
Acide lactique	2 g
Eau distillée..... Q. S. P.	1.000 cm ³

le pH de ce milieu est égal à 1.

Milieu intestinal artificiel utilisé :

Pancréatine Codex	2,80 g
Bicarbonate de Sodium	15 g
Eau distillée..... Q. S. P.	1.000 cm ³

dans les mêmes conditions d'emploi en remplacement du milieu gastrique. Le pH de ce milieu est de : 8.

D'après COUVREUR (6) qui a examiné cette question à fond, la résistance du comprimé enrobé au milieu gastrique doit être de 6 heures. Par contre, il doit se désagréger en moins d'une heure dans le milieu intestinal. Ceci nous semble un peu excessif en ce qui concerne la résistance au milieu gastrique.

BORASI, BELLANTANI et PICCI du Laboratoire FARMITALIA de Milan sont moins exigeants. Ils estiment que le comprimé doit résister 4 heures au milieu gastrique et doit se désagréger dans les 3 heures en milieu intestinal (8).

Il semble qu'il soit raisonnable de retenir une résistance de 3 heures environ dans le milieu gastrique et d'exiger une désagréation se produisant en moins d'une heure dans le milieu intestinal pour laisser un maximum de temps disponible à l'absorption des principes actifs.

Toutes les spécialités examinées ci-dessous étaient réputées avoir un enrobage gastro-résistant.

SPÉCIALITÉ A :

Milieu gastrique : Début d'attaque	30 min.	} Inacceptable
Délitement total	45 —	

SPÉCIALITÉ B :

Milieu gastrique : Attaque.....	1 h. 15	} Inacceptable
Milieu intestinal : Attaque.....	0 h. 45	
Désagréation	2 h.	

SPÉCIALITÉ C :

Milieu gastrique : Délitement	6 h.	} Inacceptable
Milieu pancréatique : Attaque	3 h. 30	
Désagréation totale.	6 h. 15	

SPÉCIALITÉ D :

Milieu gastrique :		} Inacceptable
Milieu gastrique : Attaque, plus de ...	6 h.	
Milieu pancréatique : Attaque	3 h. 30	
Désagréation	9 h. 15	

SPÉCIALITÉ E :

Milieu gastrique : Attaque	1 h. 45	} Inacceptable
Milieu pancréatique : Attaque	1 h. 30	
Délitement total ...	2 h. 15	

SPÉCIALITÉ F :

Milieu gastrique : Attaque après	1 h. 45	} Inacceptable
Mais sur 5 comprimés il en reste toujours un d'intact après	6 h.	
Milieu intestinal : Attaque	1 h. 30	
Désagrégation totale en	2 h. 15	

SPÉCIALITÉ G :

Milieu gastrique : Dragées intactes après ..	72 h.	} Inacceptable
Milieu intestinal : Début d'attaque après .	2 h. 15	
Mais 2 dragées sur 5 sont encore intactes après .	72 h.	

(Les spécialités B et D ont la même composition, la spécialité B connaît une plus grande vogue que la spécialité D et, selon certains médecins, est réputée plus active).

SPÉCIALITÉ H :

Nous avons fait une étude plus serrée car le prospectus de cette spécialité revendiquait une mise au point toute particulière de l'enrobage et garantissait sa résistance au milieu gastrique.

Dans le milieu gastrique précédemment décrit :

Avec l'appareil de VOLCKRINGER :

3 comprimés sur 5 ont été attaqués au bout de	45 minutes
Les 5 au bout de	1 h.
Le 1 ^{er} comprimé totalement désagréé l'a été au bout de	2 h.
Le 2 ^e comprimé totalement désagréé l'a été au bout de	2 h. 15
4 étaient totalement désagréés au bout de	2 h. 30
Le 5 ^e n'a été totalement désagréé qu'au bout de ...	2 h. 45

Avec l'appareil type U. S. P. (Voir description page 19).

4 comprimés sur 6 étaient très attaqués avec commencement de désagréation et les 2 autres légèrement attaqués au bout de	38 minutes
2 comprimés étaient totalement désagréés au bout de	53 —
4 comprimés étaient totalement désagréés au bout de	68 —
Il ne restait donc plus rien des 6 comprimés au bout de	1 h. 15

De plus, il est à noter que, toute question thérapeutique mise à part, la masse du comprimé elle-même était assez longue à se déliter.

Dans le milieu intestinal artificiel nous avons obtenu les résultats suivants :

Avec l'appareil de VOLCKRINGER :

1 comprimé sur 5 était légèrement attaqué au bout de	1 h.
1 comprimé était très attaqué et 4 attaqués au bout de	1 h. 23
1 comprimé était complètement désagréé au bout de	1 h. 30
Tous les comprimés étaient complètement désagréés au bout de	2 h. 30

Avec l'appareil type U. S. P.

1 comprimé sur 6 était attaqué au bout de	30 minutes
3 — — — — —	1 h.
1 comprimé était désagréé et 5 attaqués au bout de	1 h. 10
2 comprimés étaient délités et 4 très attaqués au bout de	1 h. 23
Tous les comprimés étaient totalement désagréés après	1 h. 40

Ces expériences montrent que certains produits dont l'enrobage est réputé gastro-résistant ne l'est pas en réalité, que d'autres sont si résistants qu'il ne semble pas qu'il soit possible qu'ils agissent

et, en définitive, sur ces 8 spécialités connues, pas une ne paraît satisfaire, dans nos conditions d'expériences, aux délais fixés par COUVREUR et pas une non plus à celles des auteurs italiens pour tant beaucoup moins exigeants.

Ces résultats qui nous avaient d'abord surpris nous ont moins étonnés lorsque nous avons lu qu'au cours de la Convention de 1954 de l'American Pharmaceutical Association, Convention qui s'est tenue à Boston, MENESES et HUYCK (10), utilisant un test de désintégration modifiée de l'U. S. P. 14 ont essayé 37 spécialités présentées sous forme de comprimés enrobés par 24 laboratoires américains sérieux et ont trouvé, dans leurs conditions d'expériences, des temps de désintégration gastrique allant de 4 minutes à 5 heures.

13 % des échantillons avaient un temps de désintégration
supérieur à 5 h.

et

40 % seulement, supérieur à 2 h.

La moyenne des 37 échantillons était de 2 h. 40.

Au cours du même Congrès, MOHAN et HUYCK (11) avaient rapporté de mauvais résultats d'enrobage gastro-résistant de comprimés enrobés avec du carboxy-méthyl-cellulose et une huile siliconée FS 96. Les résultats n'avaient pas été meilleurs en ajoutant du Stéarate de Magnésium comme agent de dessiccation.

Nous n'avons donc pas jugé utile d'essayer à nouveau ces enrobages.

Toutefois, MOHAN et HUYCK signalaient des résultats plus acceptables obtenus en utilisant des enrobages de N-Stéarate de Butyl avec du Stéarate de Magnésium, mais il n'avait pas été fait de test *in vivo*.

Enfin, Victor HERMELIN, dans un brevet déposé aux U. S. A. le 11 octobre 1954 et obtenu le 26 juillet 1955 sous le n° 2.714.084, écrit que « les essais actuels avec des types variés d'enrobages entériques ont démontré que la plupart des enrobages disponibles étaient soit dissous dans le suc gastrique de l'estomac, soit au moins attaqués par ce suc gastrique ».

L'objet du brevet de Victor HERMELIN est un type d'enrobage à plusieurs couches :

Il enrobe d'abord ses comprimés avec un vernis qu'il recouvre d'un gel de silice anhydre. Il ajoute ensuite une couche d'huile de ricin, puis de l'acide stéarique pulvérisé. Il ajoute à nouveau alors une quantité plus importante d'huile de ricin puis, à nouveau, de l'acide stéarique en quantité également plus importante. Il termine par un simple enrobage au sucre.

Avec ce système, il prétend avoir obtenu un enrobage totalement résistant à l'action du suc gastrique et se dissolvant en moins de 30 minutes dans l'intestin.

Ces constatations faites, nous avons pensé qu'il pourrait être très utile d'étudier dans les mêmes conditions de travail, avec des appareils utilisés par la même personne et en utilisant plusieurs méthodes de contrôle, des temps de résistance ou de délitement :

- d'une part des enrobages classiques ;
- d'autre part, des enrobages d'utilisation beaucoup plus récente.

Nous avons également pensé qu'il pourrait être utile de voir si ces divers enrobages évoluaient dans le temps et nous avons à nouveau contrôlé, après un délai de 3 mois et dans les mêmes conditions, leur caractère de résistance au suc gastrique et leur temps de désintégration dans le milieu intestinal.

TENTATIVES D'ENROBAGE ET VÉRIFICATIONS

Nous avons préparé des comprimés dosés à 0 gr. 20 de Sulfate de Baryum, l'excipient employé étant uniquement constitué d'amidon, de talc et d'érythrosine, la formule s'établissant de la manière suivante et pour un comprimé :

Sulfate de Baryum	0,20 g
Amidon de maïs	0,1355 g
Erythrosine	0,0010 g
Talc blanc coloré à l'érythrosine	0,0175 g

Le Sulfate de Baryum a été choisi pour donner la possibilité de faire des contrôles radiologiques.

L'érythrosine a été utilisée comme colorant, après avoir vérifié que sa couleur résistait parfaitement au milieu gastrique et au milieu intestinal artificiels dont nous avons donné la formule plus haut, ce colorant étant destiné à permettre de mieux surveiller les différents stades de la désagrégation.

Cette précaution s'est révélée tout à fait nécessaire pour obtenir des résultats bien nets.

Les comprimés obtenus pesaient 0,350 g. Ils avaient une forme lenticulaire, qui, d'après la bibliographie et notre expérience personnelle, est la plus rationnelle pour obtenir des enrobages corrects.

En effet, les comprimés ayant une tranche d'une certaine épaisseur, ou bien nécessitent des enrobages beaucoup plus forts pour obtenir un temps de délitement identique, ou bien ont un temps de désagrégation très mauvais, les bords de la tranche favorisant très généralement l'attaque de l'enrobage et provoquant une libération plus rapide de la substance du comprimé.

Avant de commencer les essais d'enrobage, le temps de délitement des comprimés de Sulfate de Baryum a été vérifié. Il était de :

— 1 minute dans l'eau à 20° avec l'appareil type VOLCKRINGER et de :

— 20 secondes dans l'eau à 37° avec l'appareil type U. S. P.

Ces appareils seront décrits plus bas.

Il convient également de noter que ces comprimés se sont révélés relativement fragiles et ont supporté assez mal les divers enrobages. Toutefois, il n'était pas mauvais, pour comparer entre eux divers enrobages, de rencontrer des conditions d'utilisation plus difficiles que la normale.

D'autre part, la friabilité excessive des comprimés permettait de mieux observer leur délitement dès que la protection due à l'enrobage cessait.

Les essais de désagréation ont été faits :

1° Avec l'appareil décrit à la page 212 du Codex de 1949 et dont il a déjà été question plus haut.

Cet appareil a été mis au point par M. VOLCKRINGER (Voir *Annales pharmaceutiques françaises*, 1949, 7, 697-705).

(Voir Reproductions 1 et 2).

Il s'agit essentiellement d'un cristallisateur d'un diamètre extérieur de 55 mm. Sur ce cristallisateur qui a une hauteur de 26 mm. repose un cylindre de 65 mm. de diamètre dont la partie inférieure est constituée par un tamis dont les mailles ont 2 mm.

Sur ce tamis reposent 20 billes de diamètre : 5 mm. (cette dernière précision n'est pas reprise dans le texte du Codex).

Le cristallisateur et le cylindre sont logés dans un bécber de 300 cm³.

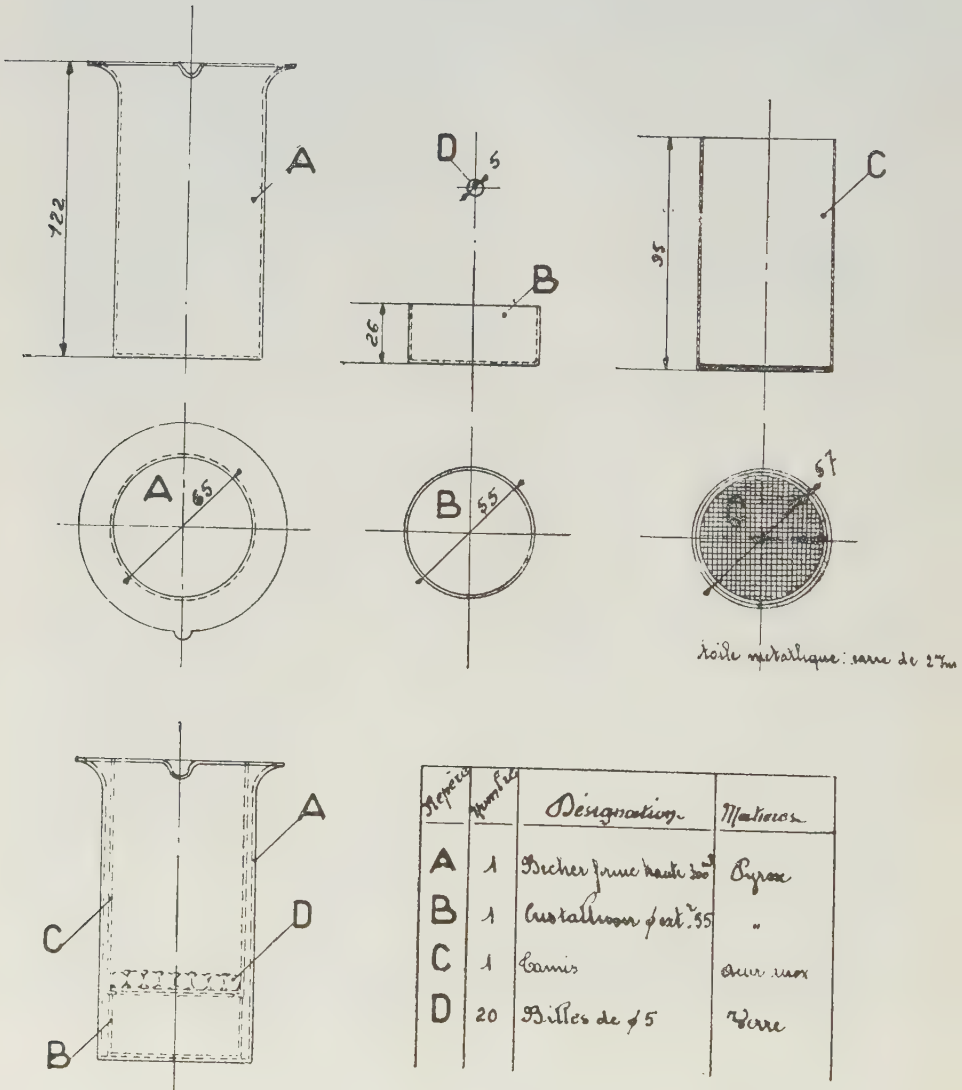
Dans chacun des essais qui vont suivre, 5 comprimés enrobés sont versés dans l'appareil contenant 100 cm³ de milieu gastrique ou de milieu intestinal artificiel à 20°, l'appareil étant agité toutes les 15 minutes pendant 15 secondes jusqu'à désintégration complète.

Il convient de noter que le Codex prévoit une agitation toutes les 10 minutes mais indique seulement d'imprimer au liquide un mouvement de rotation pour entraîner les billes et les comprimés. Il semble que suivant l'expérimentateur ce temps puisse varier et il a paru préférable, pour les essais qui étaient en vue, de le fixer précisément et en compensant la durée sans doute normalement un peu plus prolongée de l'agitation par un espacement un peu



APPAREIL A TAMIS POUR LA DESAGREGATION DES COMPRIMES ET PILULES

ECHELLE : 1/2



plus grand des agitations, ceci paraissant d'autant plus logique que la comparaison était faite avec un autre appareil où l'agitation était permanente.

2° Avec l'appareil décrit à la Pharmacopée américaine, U. S. P. 14, p. 700 à 702.

(Voir Reproductions 3, 4 et 5) (*).

Dans l'U. S. P. 15, p. 936 à 938, la rédaction de la description de l'appareil est différente de celle donnée dans l'U. S. P. 14 et l'on ne trouve ni reproduction ni schéma explicatifs, mais les caractéristiques essentielles sont bien identiques.

Dans les essais qui vont suivre, le milieu artificiel est donc versé en quantité suffisante dans le bécher pour que la partie supérieure de l'appareil reste plongée sous 2 cm. 5 de liquide environ lorsque cet appareil, qui est animé de mouvements verticaux d'une amplitude qui ne doit pas être inférieure à 5 cm. ni supérieure à 6 cm., est dans sa position la plus élevée, la température étant maintenue en permanence à 37° (l'U. S. P. prévoit 35 à 39°) et l'appareil étant soumis de façon continue à 30 mouvements verticaux par minute (l'U. S. P. donne comme limites 28 à 32).

On place 1 comprimé dans chacun des 6 tubes de l'appareil, l'appareil étant préalablement mis en marche.

Il est donc utilisé 6 comprimés par essai, les 6 comprimés étant versés dans les 6 loges aussi simultanément que possible de manière à ce qu'il n'y ait pas de différences sensibles dans l'heure de départ de l'expérience.

Pour plus de facilité dans la suite de l'exposé, cet appareil sera dénommé type U. S. P.

* * *

Ces deux appareils ont été retenus, d'une part en raison de leur caractère officiel puisque l'un a été choisi par le Codex français, l'autre par la Pharmacopée américaine, d'autre part parce qu'ils semblaient se compléter heureusement, puisque d'un côté nous pouvions observer le délitement à la suite de mouvements horizontaux espacés et de l'autre de mouvements verticaux permanents.

(*) Nous remercions l'U. S. P. BOARD OF TRUSTEES de nous avoir autorisés à en reproduire la description.

strand, and calculate the average diameter likewise as directed. The required tension may be applied to the strand in other fashion, provided the strand rests flatly across the anvil of the gauge.

When determining the diameter of braided silk, if the strand is of rectangular cross section, measure the diameter between opposite flat sides of the strand.

Disintegration Test for Tablets

Application The *Disintegration Test for Tablets* applies only to uncoated, compressed, or molded tablets having diameters of 15 mm. or less. It does not apply to tablets which are used as troches or to tablets which are to be chewed.

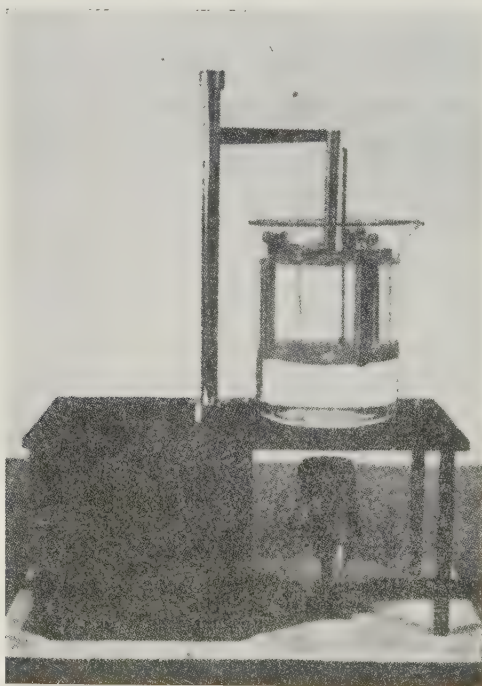


Fig. 1. Apparatus for Disintegration Test for Tablets

Test Apparatus—The test apparatus (Fig. 1) consists of a basket-rack assembly (Fig. 2), a 1-liter beaker, a micro burner or other suitable heating device, and an electric motor fitted with suitable speed reduction and other gears. A rheostat may also be employed to aid in controlling the number of revolutions per minute.

Basket-rack Assembly—The basket-rack assembly consists of 2 plastic disks about 9 cm. in diameter and 6 mm. in thickness, with six concentrically arranged holes each about 24 mm. in diameter, and capable of receiving glass tubes with an

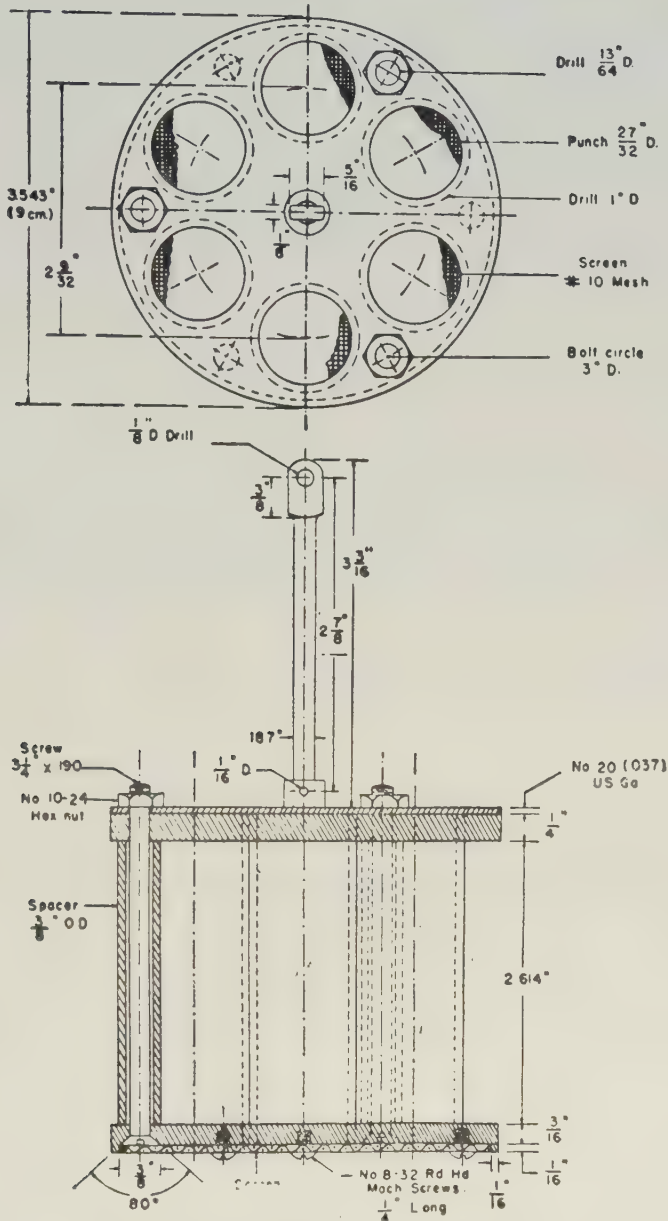


Fig. 2. Basket-Rack Assembly (below) and Plastic Disk (above) for Disintegration Test for Tablets

outside diameter of about 23.5 mm. The inside diameters of the glass tubes are approximately 21.5 mm. and the lengths are 7.75 cm. $\pm$ 0.25 cm. The tubes are spaced by the plate perforations and held in place by a 10-mesh No. 23 (0.025 inch) W. and M. gauge woven stainless steel wire cloth attached by screws to the under surface of the lower plastic disk. The positions of the glass tubes and the upper plastic plate are further secured and made rigid by means of a stainless steel plate, about 9 cm. in diameter and 1 mm. in thickness, and with 6 perforations each about 20 mm. in diameter, which must coincide with those of the upper plastic plate and the upper open ends of the glass tubes. A central shaft about 8 cm. in length, the upper end of which terminates in an eye through which a string or wire may be inserted, is attached to the stainless steel plate. The parts of the apparatus are assembled, and then made rigid by means of three bolts passing through the 2 plastic plates and the steel plate.

The design described for the basket-rack assembly may be varied in certain details provided the specifications for the glass tubes and the screen mesh size are observed.

The Test—Assemble the apparatus and adjust the speed of the motor and the length of the stroke so that the basket moves up and down at a rate of not less than 28 and not more than 32 complete cycles per minute through a distance of not less than 5 and not more than 6 cm. Adjust the level of the water in the beaker so that at the highest point of the upward stroke the wire mesh remains at least 2.5 cm. below the surface of the water and descends to not less than 2.5 cm. from the bottom of the beaker on the downward stroke. Heat the water to a temperature of not less than 35° and not more than 39° and maintain it within that range of temperature throughout the test.

Select 6 compressed, uncoated tablets at random from the sample and place one in each of the tubes. Set the basket in motion and observe the condition of the tablets at the end of the prescribed test period by lifting the basket from the water and noting whether or not any tablet parts remain on the screen. The tablets are completely disintegrated when substantially no residue remains on the screen.

Dithizone Test for Lead

All reagents used in this test should be as lead-free as obtainable. All glassware should be well rinsed with warm dilute nitric acid (1 in 2), followed by water.

Reagents:

Ammonia Water, Stronger—See page 810.

Ammonium Citrate Solution—Dissolve 40 Gm. of citric acid in 90 cc. of water. Add 2 or 3 drops of phenol red T.S., then cautiously add reagent stronger ammonia water until the solution acquires a reddish color. Remove any lead that may be present by extracting the solution with 20-cc. portions of *Dithizone Extraction Solution*, page 703, until the Dithizone Solution retains its orange-green color.

Potassium Cyanide Solution—Dissolve 50 Gm. of potassium cyanide in sufficient water to make 100 cc. Remove the lead from this solution by extraction with successive portions of *Dithizone Extraction Solution*, page 703, as described under *Ammonium Citrate Solution* above, then extract any dithizone remaining in the cyanide solution by shaking with chloroform. Finally dilute the cyanide solution with sufficient water so that each 100 cc. will contain 10 Gm. of potassium cyanide.

* * *

SPERANDIO (18) a admis qu'il n'existait pas deux procédés de délitement donnant des résultats identiques. Il ajoutait que certaines méthodes ne convenaient pas à tous les genres de comprimés.

En ce qui nous concerne, s'il a été observé des différences très nettes entre les résultats donnés par les deux appareils choisis, ces différences ont été toujours dans le même sens, c'est-à-dire que l'appareil de VOLCKRINGER provoque, comme nous le verrons plus loin, des délitements moins rapides que l'appareil de la Pharmacopée américaine, mais l'ordre de grandeur de ces différences est à peu près identique pour des temps de désagrégation comparables.

Il faut noter que bien d'autres appareils ont été décrits pour les tests *in vitro*. Nous citerons par exemple :

L'appareil décrit par SPERANDIO (18) comme étant utilisé par de nombreux Laboratoires américains, et qui laisse prévoir l'appareil de VOLCKRINGER mais est nettement plus primitif, ne comportant pas de billes.

L'appareil de BERRY (modifié, décrit dans 18), consiste également en une toile métallique placée au milieu d'un cristalliseur plein du solvant envisagé. Un poids est accroché à un fil d'acier dont l'autre extrémité forme une boucle qui pèse sur le milieu du comprimé placé sur la toile métallique. Quand le poids tombe, le comprimé est désintégré.

L'appareil A. O. A. C. (18).

L'appareil de LEWIS (18).

L'appareil EWE (18).

L'appareil de TRUNKEL (20), consiste à faire tomber goutte à goutte le solvant voulu à un débit connu sur un comprimé jusqu'à désintégration, etc., etc.

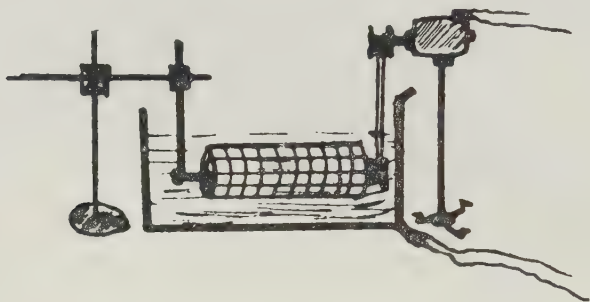
L'appareil de VOLCKRINGER (21) appartient à ce groupe puisqu'il ne comporte pas d'agitations automatiques.

L'appareil de RUNGE (17) marque la première tentative d'agitation automatique. Un filet d'eau coule sur la partie évidée d'une bascule qui s'abaisse quand elle est pleine, se vide et remonte, ceci

imprimant un mouvement à une boîte en toile métallique contenant les comprimés.

Parmi beaucoup d'autres venus ensuite retenons :

Un autre appareil de SPERANDIO (appareil différent de celui indiqué ci-dessus) (Voir dessin ci-dessous) :



Les mailles du cylindre sont assez larges pour laisser passer les débris des comprimés désintégrés mais très inférieures aux dimensions des comprimés entiers. Le temps de désintégration varie en fonction des dimensions de ces mailles et il est donc nécessaire de les préciser.

L'appareil de GERSHBERG et STOLL (9) (Voir aussi 18 plus haut), qui semble le prédécesseur direct de l'appareil décrit dans la Pharmacopée américaine, le principe étant à peu près le même : portetube rigide contenant des tubes en verre dans lesquels on loge les comprimés à essayer, béccher contenant le solvant, bras de levier actionné par un moteur électrique et donnant 20 oscillations de bas en haut à l'appareil immergé dans le solvant. Il était reproché à cet appareil d'employer des tubes fermés à la partie inférieure. L'appareil décrit à la Pharmacopée américaine a remédié à ce défaut avec son tube ouvert et grillagé. Et, de plus, le nombre des oscillations a été porté de 20 à 28-32 par minute.

L'appareil de P. ROLLAND (16) qu'il appelle « Digesteur tubulaire rotatif » avec son cadre porteur de tubes en verre, ce cadre tournant dans un thermostat rempli de solvant.

Enfin, MANEY et KUEVER (13) ont fabriqué un appareil à oscillations latérales.

CLOBUS (5) a décrit un appareil aussi perfectionné que compliqué dans l'*American Journal of Pharmacy*, 1948, p. 234-241.

BRENNER (2) au lieu d'agiter le support des comprimés, a laissé celui-ci immobile mais a brassé continuellement le solvant par l'intermédiaire d'un agitateur électrique.

MUNZEL et KAGI (14) ont donné une revue générale des descriptions des Pharmacopées et des méthodes proposées pour étudier la désagrégation des comprimés. Ils ont retenu comme particulièrement adéquat de placer le comprimé sur un réseau à mailles de 1 à 3 mm. et d'animer ce réseau et les comprimés qui y sont placés d'un mouvement normalisé et d'utiliser un solvant à la température de 37°. Ils utilisent un tambour oscillant adapté de l'appareil de BRENNER.

Enfin, parmi les appareils les plus récents, nous avons remarqué celui mis au point par la Firme ERWEKA de Francfort Aus Main. On place 2 comprimés dans un sabot dont le fond est une grille. Sur ces comprimés est rabattue une sorte de latte, elle-même grillagée. Le comprimé est ainsi maintenu entre 2 grilles. L'ensemble est plongé dans le milieu voulu maintenu par un thermostat à température constante. Un compteur indique le temps écoulé à partir de la mise en route où il est ramené à 0 et une lumière rouge s'allume, en principe, lorsque le délitement est total. Le sabot est animé périodiquement de mouvements qui ne sont ni verticaux ni horizontaux, mais que l'on pourrait qualifier de diagonaux.

Citons encore l'appareil décrit par FIELD (W. E.) « A New Apparatus for the B. P. Tablet Disintegration Test » (7).

Les milieux artificiels utilisés ont été ceux dont la formule a été donnée précédemment.

Ils ont été choisis parce qu'ils paraissaient rationnels et déjà bien expérimentés, mais comme dans le cas des appareils destinés à mesurer les temps de désintégration, la formule de nombreux autres milieux a été donnée par divers auteurs et la question du choix de ces milieux, qui est controversée (1) a sûrement une grande importance et peut conduire à des résultats différents.

Parmi les nombreux auteurs qui ont proposé des milieux artificiels, citons à titre d'exemple : TOPLIS (19), WRUBLE (23), WOR-

TON et KEMPF (22), CLARKSON (4), et parmi les formules proposées, celle de la solution acide suivante :

Cl Na	1,4 g
Cl K	0,5 g
Cl ₂ Ca	0,06 g
ClH à 36 %	6,94 g
Pepsine U. S. P.	3,20 g
OH ₂	Q. S. P. 1 litre

BRENNER (2), dont nous avons utilisé le milieu alcalin, donne aussi une formule de milieu gastrique :

Pepsine	0,25 g
ClH 2N	1 cm ³
OH ₂	100 cm ³

BAUER (1) dont nous avons utilisé la formule de suc gastrique, donne 2 formules de suc intestinal :

1° Type pH 8,5	{	Pancréatine	0,1 g
		Bicarbonate de Na.:.....	1 g
		OH ₂ distillée	100 cm ³
2° Type pH < 7 (6,9)	{	Pancréatine	1 g
		Cl ₂ Ca en sol. 1 %	1 cm ³
		Diphosphate de Potassium	
		M/5	25 cm ³
		NaOH en sol. M/5	11 cm ³ 8
		OH ₂ Q. S. P.	100 cm ³

Enfin, l'U. S. P. 15 donne :

Gastric fluid simulated T. S. (p. 1094).

Dissoudre 2 g de chlorure de sodium et 3,2 g de pepsine dans 7 cm³ d'acide chlorhydrique. Compléter à 1.000 cm³ avec de l'eau. pH = 1, 2, et

Intestinal fluid simulated T. S. (p. 1095).

Dissoudre 3,48 g de phosphate monobasique de potassium dans de l'eau pour faire 100 cm³ de solution.

Prélever 25 cm³ de cette solution et les mélanger avec 190 cm³ de soude 0,2 N et 400 cm³ d'eau. Ajouter 10 g de pancréatine. Mélanger. Ajuster la solution obtenue avec de la soude 0,2 N pour obtenir un pH de 7,5 $\pm$ 0,1.

Compléter à 1.000 cm³ avec de l'eau.

* * *

Les comprimés de Sulfate de Baryum décrits plus haut ont été enrobés :

- 1^o Avec du gluten.
- 2^o Au Rhodopas.
- 3^o A l'Isochératol.
- 4^o A l'acétophtalate de cellulose.
- 5^o Au shellac (gomme laque).

Ces produits ont été choisis :

— soit en raison de leur caractère de nouveauté et du fait qu'à notre connaissance ils n'avaient pas encore donné lieu à une étude et, à plus forte raison, à une étude comparative dans des conditions d'expérience identiques ;

— soit parce que d'après la bibliographie (*) ils figuraient parmi les produits les plus intéressants ;

— soit enfin parce qu'ils étaient les plus utilisés en France.

1^o Enrobage au gluten

L'enrobage au gluten (gluten pulvérisé passé au tamis 200) a été fait dans les conditions suivantes :

Nous avons enrobé préalablement à la turbine 500 comprimés nus, pesant 0,350 g par comprimé, avec une partie d'une solution de la formule suivante :

(*) Au cours de nos recherches bibliographiques, nous avons eu connaissance d'un autre produit qui aurait pu être intéressant à essayer. Il s'agissait du CEL-ET, produit américain, qui résisterait 6 heures au milieu gastrique et qui, quoique ayant un temps de désagrégation assez long dans l'intestin, paraissait néanmoins justifier un essai, mais il nous a été impossible d'avoir des précisions sur la composition de ce produit et d'en obtenir des échantillons.

Voir « A Clinical Evaluation of a Pepsin Pancréatin Bile Salt Préparation » (12).

Sirop de sucre au tiers.....	30 g
Solution de gomme au tiers	30 g
Gélatine	0,50 g
Sirop de glucose	0,85 g

Cette solution a été versée petit à petit en brassant les comprimés et en ventilant avec un ventilateur à air froid. Plusieurs opérations semblables ont été faites en saupoudrant chaque fois avec une poudre de gommage ayant la composition suivante :

Farine	2 parties
Amidon	2 —
Gomme arabique	1,2 —
Talc	4 —

Les comprimés pesaient alors 0,425 g.

Puis nous sommes passés à l'enrobage au gluten proprement dit, pour lequel il a été utilisé 90 g de gluten incorporés par charges successives avec le reste de la solution de gommage, en ajoutant une très faible quantité de poudre de gommage entre chaque charge, tout en laissant tourner la turbine et en continuant de sécher avec l'aide d'un ventilateur à air froid.

Nous avons continué par un léger blanchissage au sirop de sucre, le poids des comprimés étant alors amené à 0,58 g, et terminé par un lissage (Q. S. de sirop de sucre pour obtenir des comprimés lisses) et un vernissage avec 5 g de vernis à briller, saupoudré de talc blanc.

Poids du comprimé définitif : 0,625 g.

Les expériences de délitement ont donné les résultats suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL :

— Appareil type VOLCKRINGER :

Ouverture des comprimés et apparition de la coloration rose due à l'érythrosine au bout de..... 37 minutes

— Appareil type U. S. P. :

Désagréation des comprimés et apparition de la coloration rouge au bout de..... 24 minutes

(Nous ne reviendrons pas, dans les autres essais, sur le fait que dans le cas de l'appareil type VOLCKRINGER nous utilisons 5 com-

primés dans un milieu à 20° avec agitation de 15 secondes toutes les 15 minutes et, dans l'appareil type U. S. P., 6 comprimés dans un milieu à 37°).

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience à.....	15 h. 08
Les comprimés commencent à s'ouvrir à.....	15 h. 38
Soit après	30 minutes
Tous les comprimés sont ouverts avec désagrégation plus ou moins totale à 15 h. 42, soit après.....	34 minutes

(A noter que les comprimés commencent toujours à s'ouvrir par la tranche de la lentille).

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience	15 h. 08
Fin de l'expérience	15 h. 30
Soit désagrégation après.....	22 minutes

Au bout de trois mois les résultats ont été les suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience.....	14 h. 12
5 comprimés attaqués à.....	14 h. 42
Tous les comprimés sont complètement désagrégés à.	14 h. 57
Soit au bout de.....	45 minutes

— Appareil type U. S. P. :

Mise en route à.....	14 h. 32
2 comprimés attaqués à.....	14 h. 47
Un troisième à.....	14 h. 52
A 14 h. 55 trois comprimés sont complètement désa- grégés. Un quatrième comprimé est attaqué à	14 h. 58
Les cinquième et sixième à.....	15 h.
Tous les comprimés sont complètement désagrégés à.	15 h. 05
Soit au bout de.....	33 minutes

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Mise en route à.....	15 h. 57
Début de l'attaque des comprimés à.....	16 h. 12
3 comprimés sont complètement délités à.....	16 h. 27
Tous les comprimés sont complètement délités à ..	16 h. 30
Soit après.....	33 minutes

Comme dans la première observation, les comprimés commencent toujours à s'ouvrir par la tranche de la lentille.

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience.....	15 h. 57
Attaque, entre 16 h. 16 et 16 h. 22, de 5 comprimés qui sont complètement délités à.....	16 h. 24
Le 6 ^e comprimé ne commence à être attaqué qu'à..	16 h. 25
et est complètement désagrégué à.....	16 h. 28

En prenant 16 h. 24 comme temps normal, nous obtenons : 27 minutes.

L'essai après trois mois paraissant révéler des modifications dans les temps de désagréation, il a semblé utile de voir ce qui se passerait après 6 mois.

Au bout de 6 mois les résultats ont été les suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience.....	14 h. 15
Attaque très nette de tous les comprimés à.....	14 h. 30
Tous les comprimés sont béants à.....	14 h. 40
Le délitement est total à.....	14 h. 45
Soit après.....	30 minutes

— Appareil type U. S. P. :

Mise en route de l'expérience.....	14 h. 15
La désagréation est presque totale à.....	14 h. 30
Tous les comprimés sont complètement délités à....	14 h. 33
Soit après.....	18 minutes

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Mise en route.....	14 h. 50
Attaque très nette des comprimés à.....	15 h. 05
4 comprimés totalement désagrégés à.....	15 h. 20
Tous les comprimés sont totalement désagrégés à..	15 h. 24
Soit après	34 minutes

— Appareil type U. S. P. :

Mise en route	14 h. 53
Attaque légère à.....	15 h. 05
3 comprimés délités et 3 comprimés attaqués à....	15 h. 10
5 comprimés délités et 1 comprimé très attaqué à..	15 h. 17
6 comprimés complètement désagrégés à.....	15 h. 25
En prenant 15 h. 17 comme temps normal, on obtient 24 minutes.	

CONCLUSION

Il avait d'abord semblé que le temps de désagrégation des comprimés enrobés avec du gluten augmentait sensiblement avec le temps dans le milieu gastrique artificiel, ce qui était favorable bien que le temps de désagrégation reste très insuffisant, mais après 6 mois de conservation, les temps redeviennent analogues à ce qu'ils étaient aussitôt après la fabrication.

A quoi attribuer la prolongation du temps de délitement après 3 mois ?

Les comprimés ont été fabriqués en février.

L'essai après 3 mois a été fait en mai par temps sec.

L'essai après 6 mois a été fait en septembre, après une longue période humide.

L'enrobage au gluten étant réalisé avec des solutions aqueuses, le facteur chaleur et sécheresse de l'air joue-t-il pour influencer les temps de délitement ?

Des comprimés gluténisés conservés au sec ont-ils un délitement retardé par rapport à des comprimés gluténisés conservés dans un milieu plus humide ?

C'est un problème supplémentaire que nous n'avons pas envisagé.

2° Enrobage au rhodopas

Les Rhodopas sont des résines synthétiques, du type Acétates de polyvinyle, transparentes, incolores, pratiquement neutres, stables à la lumière et à la chaleur, solubles dans l'alcool à 95°, le benzène, l'acétone, insolubles dans l'eau, l'alcool absolu, l'éther, et obtenues par polymérisation de l'Acétate de Vinyle.

Il existe 6 qualités de Rhodopas : B, M, H, HH, HV₁, HV₂, différentes entre elles en particulier par leur viscosité en fonction des degrés de polymérisation croissants.

Nous avons retenu le Rhodopas M qui fond à 100°, qui est plus visqueux que la qualité B mais moins que toutes les autres (H, HH, HV₁ et HV₂) et qui laisse par évaporation un enduit souple, dur et adhérent.

Nous sommes partis de comprimés nus de 0,350 g qui ont été portés à 0,49 g par enrobage au Rhodopas du Rhône-Poulenc R. P. M 60 A (Solution à 60 % dans l'alcool à 95°) dans les conditions suivantes :

A 60 g de Rhodopas M 60 A nous avons ajouté à nouveau 60 cm³ d'alcool à 95°. Les 108 g de solution obtenus ont servi à enrober les comprimés en 2 fois 10 charges de 5 g de solution et en séparant chaque série de 10 charges par une journée de séchage.

Nous avons utilisé 60 cm³ d'alcool au lieu de 60 g, équivalant aux 60 g de Rhodopas, en raison de la friabilité de nos comprimés et pour diminuer la pénétration de la solution.

Au cours de l'enrobage, l'alcool s'évaporant, nous avons remarqué que le Rhodopas agglutinait les comprimés qui ne glissaient plus les uns sur les autres. Dès le début de l'agglutination, nous avons donc été amenés à saupoudrer les comprimés alternativement avec la poudre de gommage que nous utilisons habituellement (voir enrobage au gluten) et du talc blanc. Pendant l'enrobage, nous avons utilisé également le système de ventilation par séchoir (air chaud).

Les résultats de désagrégation ont été les suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL

Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience	14 h. 34
Aucune dragée n'a bougé à	17 h. 30

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience.....	14 h. 35
1 comprimé est attaqué à.....	16 h. 15
1 deuxième s'ouvre à.....	17 h. 30

au moment où nous arrêtons l'expérience. Les 4 autres comprimés paraissent toujours intacts.

Deuxième essai

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience.....	8 h. 45
Pas un seul comprimé n'est attaqué à.....	14 h. 40
Soit après sensiblement.....	6 h.

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience.....	8 h. 55
1 comprimé est attaqué à.....	10 h. 45
1 deuxième à.....	12 h. 15
1 troisième à.....	13 h. 45
1 quatrième à.....	13 h. 50
1 cinquième à.....	14 h. 30
Le sixième est toujours non attaqué à.....	14 h. 35

quand nous arrêtons l'expérience.

MILIEU PANCRÉATIQUE

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience.....	14 h. 45
Aucun comprimé n'est attaqué à.....	17 h. 30

Puis laissés au repos sans agitation périodique jusqu'au lendemain 8 h., on n'observe aucune modification. Les comprimés sont toujours intacts.

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience.....	14 h. 55
4 comprimés sont attaqués à.....	17 h. 30

Le mouvement de l'appareil est arrêté à ce moment mais les comprimés restent plongés dans le milieu intestinal artificiel. A

8 h. le lendemain, les enveloppes des 2 comprimés non attaqués restants baillent, le contenu du comprimé étant toujours à l'intérieur.

Au bout de 3 mois les résultats ont été les suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience.....	14 h. 26
Les 5 comprimés sont toujours intacts à.....	17 h. 30

A ce moment nous arrêtons les agitations périodiques de l'appareil mais les comprimés sont laissés à baigner dans le milieu gastrique. Le surlendemain, à 8 h. 30, ils sont complètement désagrégés.

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience.....	14 h. 26
Un comprimé est attaqué à.....	16 h. 11
Un deuxième à.....	16 h. 20
Un troisième à.....	17 h. 15

A 18 h., les 3 comprimés restants sont toujours intacts. Le surlendemain, à 8 h. 30, tous les comprimés sont complètement désagrégés.

Avec l'enrobage au Rhodopas, on remarque une attaque massive de la totalité de l'enrobage et l'on ne constate pas de formation de sacs.

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience.....	15 h. 25
----------------------------	----------

A 18 heures aucune modification n'est observée.

Les agitations sont arrêtées mais les comprimés continuent de baigner dans le milieu artificiel. Le lendemain à 8 h., la totalité des comprimés est toujours intacte.

L'observation faite avec l'appareil type U. S. P. est exactement identique, les mouvements de l'appareil étant eux aussi arrêtés dans les mêmes conditions.

CONCLUSION

Ces observations recourent celles qui avaient été faites trois mois auparavant et il ne semble pas exister de modifications bien appréciables dans le temps des caractéristiques de délitement des comprimés enrobés avec du Rhodopas.

3^o Enrobage à l'isocheratul

Le fabricant, le Dr Alberto BOTTINI, 7 Via di Francia à Gênes, Italie, indique que l'Isocheratul se présente sous la forme d'une solution alcoolique colloïdale de produits résineux et inoffensifs, qui, employée en couches légères, protège les comprimés, les pilules et les dragées et, en couches épaisses, les rend résistants au suc gastrique.

Il revendique l'avantage d'une utilisation extrêmement simple, à froid, en turbine.

Le fabricant indique également que pour obtenir un enrobage résistant au suc gastrique il faut employer son produit dans la proportion d'environ 1.000 cm³ par 10 kg de comprimés d'un poids de 0,30 g à 0,35 g par comprimé.

C'est ce que nous avons utilisé sensiblement puisque, pour 500 comprimés nus d'un poids de 0,350 g ce qui fait 175 g de comprimés au total, nous avons employé 18 cm³ d'Isocheratul, alors que le fabricant conseille 1.000 cm³ pour 10 kg.

BOTTINI indique que l'Isocheratul peut être utilisé après un enrobage au sucre. Il peut être coloré à volonté et le fabricant le présente lui-même en 4 couleurs : rouge, jaune, vert, brun, mais nous n'avons pas utilisé les solutions colorées proposées car nous ignorions si les colorants étaient des colorants autorisés.

Nos comprimés ayant tendance à se désagréger lorsque nous avons cherché à les enrober nus directement avec la solution d'Isochératol, nous avons été contraints de faire un enrobage préalable au sucre en utilisant une préparation de la forme suivante :

Sirop de sucre au 1/3	30 g
Gélatine	0,50 g
Sirop de glucose	0,85 g
Solution de gomme au 1/3.....	30 g
Eau distillée	6 cm ³

Nous avons appliqué 5 charges successives (24 g au total) saupoudrées de poudre de gommage (31 g). La solution d'Isocheratol (18 cm³) a été appliquée en 20 charges.

L'enrobage des comprimés terminés (qui pesaient 0,405 g par comprimé) était à peu près satisfaisant bien que pas entièrement uniforme. C'est sans doute l'enrobage préalable au sucre qui a évité la formation de marbrures nettes car, en faisant des essais d'enrobage à l'Isocheratol sur d'autres produits et sans enrobage préalable au sucre, nous avons obtenu un enrobage d'aspect marbré, inacceptable, qui devait être dû à une absorption irrégulière du vernis par la surface du comprimé.

Les résultats ont été les suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience.....	14 h. 25
1 comprimé attaqué à	14 h. 50
Tous les comprimés sont attaqués à.....	15 h.

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience.....	14 h. 24
Tous les comprimés sont attaqués à.....	14 h. 52
Fin de la désagrégation.....	15 h. 28

(A noter qu'avec ce mode d'enrobage, l'enrobage ne s'est pas ouvert avec une fente localisée sur la tranche et qui, en baillant, laisse échapper le comprimé qui se délite, mais par une sorte d'usure de l'enrobage qui paraît rongé progressivement par le suc gastrique ce qui fait que, même lorsque le comprimé est déjà attaqué, le principe actif est retenu pendant un temps proportionnellement un peu plus long.)

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience.....	15 h.
2 comprimés attaqués à	15 h. 25
Un 3 ^e à	15 h. 44
Les quatrième et cinquième sont attaqués à	15 h. 59
Fin de la désagrégation	16 h. 14

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience	15 h. 48
2 comprimés attaqués à	16 h.
2 autres à	16 h. 05
2 autres à	16 h. 10
Désagrégation totale et fin de l'expérience à	16 h. 20

Au bout de 3 mois les résultats ont été les suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience	14 h. 23
3 comprimés attaqués, dont un totalement désagrégué à ..	14 h. 53
Attaque d'un 4 ^e comprimé à	15 h.
2 comprimés totalement désagrégués, un en voie de désa- grégation, 2 attaqués à	15 h. 08
Tous les comprimés sont désagrégués à	16 h. 08

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience	14 h. 23
Un comprimé attaqué à	14 h. 30
Un deuxième à	14 h. 45
Un troisième à	14 h. 48
Un quatrième à	14 h. 53
Un 5 ^e et un 6 ^e à	15 h. 08

A 15 h. 55, 4 comprimés sont désagrégués.

Pour les 2 autres, l'enrobage est attaqué mais le granulé du comprimé reste dans le sac ouvert.

A 16 h. 30, la masse du dernier comprimé n'est toujours pas désagréguée, quoique l'enrobage, très attaqué et usé, soit complètement ouvert.

Arrêt, sans modification, situé à 16 h. 45

La désagrégation se fait comme 3 mois plus tôt :

— l'enrobage usé s'ouvre ;

— le granulé s'échappe en général à ce moment et il subsiste un sac vide qui fond à la longue.

Dans d'autres cas, le granulé a plus de mal à s'échapper.

De toute façon, le délitement du comprimé proprement dit se trouve toujours un peu retardé.

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience	15 h. 57
Début de l'attaque à partir de	16 h. 12
3 comprimés désagregés et 2 attaqués à	16 h. 42
4 comprimés totalement désagregés à	16 h. 48
Désagregation totale du 5 ^e comprimé à	17 h. 12

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience	16 h. 47
3 comprimés totalement désagregés et 2 fortement attaqués à	17 h.
Désagregation totale de tous les comprimés à	17 h. 05

CONCLUSION

Il semble qu'après 3 mois la désagregation se fait moins vite dans le milieu gastrique artificiel, mais de toute façon, le temps de délitement reste très insuffisant.

Sur le milieu intestinal, les résultats, à 3 mois d'intervalle, se recourent et même d'une façon remarquablement précise en ce qui concerne les essais faits avec l'appareil de VOLCKRINGER.

4^o Enrobage à l'acétophtalate de cellulose (simple)

Nous entendons par enrobage à l'Acétophtalate de Cellulose simple un enrobage sans plastifiant, c'est-à-dire préparé simplement avec une solution acétonique à 15 % d'Acétophtalate de Cellulose.

L'Acétophtalate de Cellulose que nous avons utilisé nous a été fourni grâce à l'obligeance de KODAK-PATHÉ qui emploie cette substance pour ses fabrications de films.

Il s'agit d'un mélange d'esters de cellulose contenant de 18 à 23 % de groupes acétylés et 30 à 35 % environ de groupes phtalyl-hydrogénés.

Ce produit a été décrit par MALM, EMERSON et HIATT, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1951, 40, p. 520-525 : « Cellulose Acetate Phtalate as an enteric coating material ».

Il se présente comme une poudre blanche, très fine, légèrement granuleuse.

L'Acétophtalate de Cellulose n'est absolument pas toxique dans nos conditions d'emploi puisqu'il ressort du travail de Harold C. HODGE sur le rat que celui-ci tolère une diète comprenant 30 % d'Acétophtalate de Cellulose avec un simple retard de croissance.

Avec un régime comportant 5 % d'Acétophtalate de Cellulose il n'y avait aucune modification.

D'autres essais faits sur le chien ont confirmé cette absence de toxicité de l'Acétophtalate de Cellulose. Des chiens qui, pendant un an, ont absorbé jusqu'à 16 g d'Acétophtalate de Cellulose par jour sont restés parfaitement bien portants pendant tout le temps de l'essai.

D'après ces résultats (*Journal of Pharmacology & Therapeutics*, 1944, 80, p. 241-249), il ne faut donc redouter aucune manifestation toxique de la part de l'Acétophtalate de Cellulose.

En utilisant directement la solution acétonique à 15 % d'Acétophtalate de Cellulose pour l'enrobage des comprimés de Sulfate de Baryum, l'effritement des comprimés a été observé dès la première charge. Dans ces conditions, les comprimés ont été recouverts préalablement d'un enrobage constitué par :

Sirop de sucre	30 g
+ Sirop de glucose	0,85 g
+ Gélatine	0,50 g
+ Solution de gomme au 1/3	30 g

Il a été utilisé 5 charges de cette préparation, soit 26 g au total, puis appliqué par saupoudrage 30 g de poudre de gomme. Les comprimés pesaient alors 0,385 g.

La solution à 15 % d'Acétophtalate de Cellulose a été préparée avec 7,50 g d'Acétophtalate de Cellulose et 42,50 g d'Acétone. L'Acétone utilisé pour la préparation de cette solution ne doit pas contenir plus de 0,5 % d'eau afin d'éviter un rougissement ou une opacification de la solution.

En 1 h. 30, de 16 heures à 17 h. 30, 20 applications ont été faites, puis, le lendemain, 15 nouvelles charges après repos pendant la nuit dans une étuve à 40°. Le comprimé terminé pesait 0,395 g, soit 0,010 g d'Acétophtalate de Cellulose par comprimé.

Aucune difficulté de fabrication n'a été observée. Au contraire,

les charges peuvent être faites très rapidement et sans inconvénients, comme l'avaient du reste signalé les premiers utilisateurs.

Les expériences de délitement ont donné les résultats suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL :

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience	14 h. 19
Un comprimé attaqué à	15 h. 34
Un 2 ^e à	16 h. 10
A 16 h. 45, il reste encore 3 comprimés.	

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience	14 h. 20
Un comprimé attaqué à	15 h. 20
Un deuxième à	15 h. 34
Un troisième à	15 h. 50
Un quatrième à	16 h. 10
Un cinquième à	16 h. 20
Le sixième à	16 h. 34

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL :

— Appareil type VOLCKRINGER :

Tous les comprimés sont totalement désagrégés en 5 à 10 minutes

— Appareil type U. S. P. :

Désagrégation totale de tous les comprimés en 5 minutes.

Après ces premiers essais, il nous est apparu que l'Acétophtalate de Cellulose pouvait constituer une méthode d'enrobage de choix car si le temps de délitement dans le milieu gastrique était peut-être un peu trop court, il était tout à fait satisfaisant dans le milieu intestinal.

Nous avons donc pensé que l'Acétophtalate de Cellulose pourrait sans doute donner des résultats tout à fait impeccables, soit en lui ajoutant un plastifiant, soit en augmentant le nombre de charges de manière à obtenir un enrobage plus épais, ce qui peut

se faire sans augmentation sensible des dimensions du comprimé, soit en lui adjoignant tout autre substance susceptible de renforcer ses qualités. Ces essais ont été faits par la suite (Voir plus loin).

Au bout de 3 mois, les résultats ont été les suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL :

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience	14 h. 30
Un comprimé attaqué à	15 h. 33
Un 2 ^e à	16 h. 15
Un 3 ^e et un 4 ^e à	16 h. 30
Un 5 ^e à	17 h.
L'ensemble des comprimés est complètement désagréé à	17 h. 25

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience	14 h. 34
Un comprimé attaqué à	15 h. 15
Un 2 ^e à	15 h. 30
Deux comprimés ouverts et 2 autres légèrement attaqués à	15 h. 45
Attaque du 5 ^e comprimé à	16 h.
Attaque du 6 ^e comprimé à	16 h. 30
L'expérience peut être considérée comme ter- minée à	17 h. 25

Toutefois, l'enrobage n'est pas complètement désagréé et a l'aspect d'un sac béant dans lequel se maintient une petite quantité de granulé des comprimés.

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL :

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience	14 h. 20
Les comprimés s'ouvrent à partir de	14 h. 22

Ils donnent l'impression de s'épanouir et le comprimé se libère très facilement.

Tout est terminé sans nouvelle agitation à ... 14 h. 33

— Appareil type U. S. P. :

L'expérience commence à	14 h. 21
Les comprimés sont totalement désagregés à..	14 h. 26

CONCLUSION

Il ne semble pas que la durée de la résistance aux milieux gastrique et intestinal artificiels de l'enrobage à l'Acétophtalate de Cellulose se modifie sensiblement dans les 3 premiers mois de sa conservation.

5° Enrobage à la gomme-laque (Shellac)

Nous avons utilisé du Shellac qualité « Regular » en provenance de la Compagnie William ZINSSER Inc., 516 West 59th Street, New-York, qui semble particulièrement spécialisée dans ce domaine. Il s'agissait bien entendu d'un produit purifié, exempt de toute impureté toxique, en particulier d'Arsenic et de Plomb.

La Société William ZINSSER présente le Shellac en deux qualités : « regular » et « refined ».

Il paraissait préférable d'utiliser la qualité « regular » d'apparence plus laiteuse que la qualité « refined » que nous nous étions également procurée et qui est transparente, la qualité « regular » étant censée contenir les cires naturelles de la gomme-laque, ce qui devrait, en principe, procurer une résistance supérieure.

L'application directe de Shellac a provoqué la désagrégation des comprimés de Sulfate de Baryum. Dans ces conditions, il a été exécuté préalablement un enrobage avec :

- sirop de sucre,
- sirop de glucose,
- gélatine et
- solution de gomme,

selon la formule déjà donnée précédemment et dans des conditions d'emploi identiques.

Finalement, il a été utilisé 24 g de cette mixture + 30 g de poudre de gommage. Les comprimés pesaient alors 0,40 g.

Cet enrobage préalable s'est révélé plus fort que celui qui avait été employé pour les comprimés enrobés à l'Acétophtalate de Cellulose qui ne pesaient, avant enrobage à l'Acétophtalate de

Cellulose, que 0,325 g. Il est en effet, pratiquement difficile, surtout sur de petites quantités d'essai, d'arrêter la confection de l'enrobage au moment précis qui permettrait d'obtenir un comprimé d'un poids absolument identique.

Il a été ajouté alors, en 10 applications, 19,50 g de Shellac, avec une première application de 3,50 g suivie de 9 autres allant de 1 g à 2,50 g (A noter que le produit sèche vite, que la rotation de la turbine doit être arrêtée au moment où le produit commence à devenir collant. Il a été nécessaire de ventiler avec de l'air chaud sec).

Les comprimés terminés pesaient 0,42 g. Ils avaient un aspect lisse, régulier, satisfaisant.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL :

— Appareil type VOLCKRINGER :

Mise en route	9 h. 53
Un comprimé attaqué à	10 h. 23
Un 2 ^e à	10 h. 40
Un 3 ^e à	10 h. 50
Un 4 ^e à	10 h. 53
Un 5 ^e à	11 h. 08
La désagrégation peut être considérée comme terminée à	11 h. 38

— Appareil type U. S. P. :

Mise en route	9 h. 53
Un comprimé attaqué à	10 h. 23
Un 2 ^e à	10 h. 28
Un 3 ^e à	10 h. 30
Un 4 ^e à	10 h. 32
Les 5 ^e et 6 ^e à	10 h. 50

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL :

— Appareil type VOLCKRINGER :

Mise en route	13 h. 43
Les 5 comprimés sont attaqués à	14 h. 11
Tout est terminé à	14 h. 45

— Appareil type U. S. P. :

Mise en route	13 h. 53
Deux comprimés attaqués à	14 h. 03
Les 4 autres suivent immédiatement.	
Tout peut être considéré comme terminé à ...	14 h. 11

Après 3 mois, les résultats ont été les suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL :

— Appareil type VOLCKRINGER :

Mise en route	15 h. 05
Un comprimé attaqué à	15 h. 35
Trois comprimés attaqués à	15 h. 45

A 16 h. 20 il reste 2 enveloppes vides, 2 autres à demi désagrégées et le 5^e comprimé est très attaqué.

— Appareil type U. S. P. :

Mise en route	15 h. 05
Début d'attaque du premier comprimé	15 h. 30
2 comprimés attaqués à	15 h. 37
4 — à	15 h. 45
5 — à	15 h. 50

A 16 h. 20, 5 comprimés sont complètement désagrégés et il ne reste que des débris d'enrobages vides. Le 6^e comprimé n'est pas encore désagrégé mais il est très attaqué.

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL :

— Appareil type VOLCKRINGER :

Mise en route	14 h. 54
2 comprimés attaqués à	15 h. 24
2 comprimés désagrégés et 3 attaqués	15 h. 39
Tout est terminé à	15 h. 54

— Appareil type U. S. P. :

Départ	14 h. 54
Les 6 comprimés sont attaqués à	15 h. 05
Tout est terminé à	15 h. 09

CONCLUSION

Ces observations recourent celles faites 3 mois plus tôt. Le vieillissement ne paraît pas modifier d'une manière perceptible les temps de désagréation de comprimés enrobés avec le Shellac.

PREMIÈRES CONCLUSIONS D'ENSEMBLE

Ces vérifications étant terminées et sans oublier que dans tous les cas nous étions partis de comprimés nus pesant chacun 0,350 g, nous avons donc constaté que :

— *Pour l'enrobage au Gluten*, il avait été utilisé 90 g de Gluten pour 500 comprimés nus, le comprimé terminé pesant 0,625 g et un enrobage préalable étant nécessaire.

— la résistance au milieu gastrique a été de 30 minutes en moyenne, et dans le milieu intestinal, de 28 minutes en moyenne. A noter également l'irrégularité du temps de désagrégation en milieu intestinal lorsqu'on le prend comprimé par comprimé.

Bien que la désagrégation en milieu intestinal soit relativement satisfaisante, en raison de l'insuffisance de résistance au milieu gastrique cet enrobage est à éliminer.

— *Pour l'enrobage au Rhodopas*, l'enrobage préalable n'a pas été nécessaire. Il a été employé 60 g de Rhodopas M 60 A pour 500 comprimés nus, le comprimé terminé pesant 0,49 g.

— La résistance au milieu gastrique artificiel est très variable mais peut aller jusqu'à 6 heures au moins.

— Dans le milieu pancréatique, la résistance est beaucoup trop prolongée.

Pour ces deux raisons : Infidélité de la désagrégation gastrique et surtout durée beaucoup trop longue du délitement en milieu pancréatique, cet enrobage est lui aussi à éliminer.

— *Pour l'enrobage à l'Isochératol*, il a été utilisé 18 cm³ d'Isochératol pour 500 comprimés nus, après enrobage préalable. Le poids du comprimé terminé est de 0,405 g.

— Dans le milieu gastrique, la résistance est de 40 minutes

environ (En prenant comme moyenne les temps à la fin de l'attaque).

— Dans le milieu intestinal, le délitement est effectif après un peu moins de 1 heure en moyenne.

Le délitement en milieu intestinal pourrait à l'extrême rigueur convenir bien qu'il atteigne la limite que nous nous étions fixée, mais le temps de délitement en milieu gastrique est, lui, beaucoup trop court et cet enrobage est donc lui aussi à rejeter.

— *Pour l'enrobage au Shellac*, nous avons utilisé, après enrobage préalable, 19,50 g de Shellac « regular » pour 500 comprimés nus, le comprimé terminé pesant 0,42 g.

— Le délitement en milieu gastrique ne convient pas non plus ; il est nettement trop rapide.

— Quoique la résistance au milieu intestinal puisse être considérée comme très acceptable avec l'appareil américain, elle est plutôt trop prolongée avec le français.

(A noter dans les deux essais sur milieu intestinal faits à 3 mois de distance la rapidité avec laquelle la désagrégation se fait dans l'appareil américain : 15 à 18 minutes par opposition à l'appareil français, 1 heure. Il semblerait que les mouvements de l'appareil américain ont une importance particulière en ce qui concerne les comprimés enrobés au Shellac dans leur comportement en milieu intestinal).

La gomme-laque est donc à éliminer elle aussi dans les conditions d'expériences qui avaient été retenues pour ce travail.

Que par contre :

— *Pour l'enrobage à l'Acétophtalate de Cellulose simple*, il avait été utilisé, après enrobage préalable, 7,50 g d'Acétophtalate de Cellulose pour environ 500 comprimés nus, le poids du comprimé terminé étant de 0,395 g. On remarque immédiatement que ce comprimé est celui qui, terminé, a le poids le plus faible et donc l'enrobage minimum. Avec lui il a été obtenu :

— dans le milieu gastrique artificiel, un temps de délitement moyen d'environ 2 heures ;

— et dans le milieu intestinal artificiel, d'environ 7 minutes.

Comme cela a déjà été indiqué plus haut, il est donc apparu que c'était cet enrobage qui était le plus intéressant de tous ceux qui avaient été examinés et, dans ces conditions, nous avons pensé qu'il serait bon de compléter son étude d'autant plus que le comprimé enrobé était précisément de tous ceux essayés celui qui avait le poids le plus faible et, par conséquent, pouvant être augmenté le plus facilement tout en restant d'un ordre de grandeur très acceptable.

NOUVEAUX ESSAIS AVEC L'ACÉTOPHTALATE DE CELLULOSE

Compte tenu des résultats qui précèdent, nous avons pensé :

1° Qu'il serait souhaitable et aisé d'augmenter de 50 % la quantité d'Acétophtalate de Cellulose utilisée, ce qui porterait le poids du comprimé fini à 0,40 g, poids encore inférieur à celui des comprimés terminés avec tous les autres enrobages étudiés précédemment.

2° Qu'il serait souhaitable d'essayer d'adjoindre à l'Acétophtalate de Cellulose des éléments plastifiants non encore utilisés à notre connaissance, c'est-à-dire pratiquement :

- a) 2 % de sirop de glucose. Cet essai s'est révélé réalisable ;
- b) une solution de gélatine. Comme il fallait du reste s'y attendre, cette tentative s'est soldée par l'observation d'une incompatibilité.

3° Considérant enfin qu'en dehors de l'Acétophtalate de Cellulose c'était l'enrobage au Rhodopas qui avait donné dans l'ensemble les meilleurs résultats, tout au moins dans le milieu gastrique, le temps de désagrégation dans le milieu intestinal étant beaucoup trop long, nous avons cru souhaitable de voir ce que donnerait l'addition d'une faible quantité de Rhodopas (2 % en poids de Rhodopas M 60 A) à la solution acétonique à 15 % d'Acétophtalate de Cellulose, le Rhodopas étant soluble dans l'acétone.

Bien que l'Acétophtalate de cellulose ne soit pas soluble dans l'alcool, il n'a pas été observé de précipitation en ajoutant 2 % de la solution alcoolique de Rhodopas qui avait été mise à notre disposition à la solution acétonique à 15 % d'Acétophtalate de Cellulose.

Finalement, ces essais complémentaires sur l'Acétophtalate de Cellulose se résument donc ainsi :

- 1^o avec une dose plus forte d'Acétophtalate de Cellulose ;
- 2^o avec un plastifiant : sirop de glucose ;
- 3^o avec le Rhodopas.

1^o Acétophtalate de cellulose 1,5 (enrobage fort)

Le travail est toujours très facile et rapide. On procède comme pour l'Acétophtalate de Cellulose 1 (enrobage faible) à un enrobage préalable. Le poids du comprimé est amené dans ces conditions à 0,406 g malheureusement plus fort avant enrobage que dans le cas de l'Acétophtalate de Cellulose simple (0,385 g) mais comme il a été dit plus haut, il s'est révélé difficile, au cours de ces essais, d'obtenir des enrobages préalables d'un poids absolument identique (compte tenu de cette différence de poids et de la surface plus importante à enrober, cet enrobage dit « Fort » n'est donc pas réellement tout à fait 50 % plus fort).

Les comprimés préalablement enrobés étant parfaitement secs ont subi 26 applications de solution acétonique à 15 % d'Acétophtalate de Cellulose. Le travail s'est révélé, comme pour les premiers essais, toujours très facile et rapide puisque l'intervalle entre deux applications n'a pas dépassé 6 minutes environ.

La première application a été de.....	5 gr.
La 2 ^e de.....	4 gr.
La 3 ^e de.....	3 gr.
La 4 ^e de.....	2 gr.

les suivantes variant entre 1,5 g et 2 g environ par application.

Le comprimé terminé pesait 0,421 g soit 0,015 g d'Acétophtalate de Cellulose par comprimé.

Essais

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL

Appareil français : Début de l'expérience vendredi 14 h. 25
Agitation régulière dans les conditions prévues jusqu'à 17 h. 40
soit 3 h. 15 après le début de l'expérience. A ce moment, l'attaque est à peine amorcée sur un comprimé seulement.

Nous avons alors laissé les comprimés baigner dans le milieu gastrique artificiel mais en suspendant les périodes d'agitation jusqu'au mardi 10 h. 30.

Le mardi à 10 h. 30, nous observons que 3 comprimés sont attaqués et que les deux autres restent intacts. Une seule agitation de 15 secondes provoque alors immédiatement l'ouverture des 2 comprimés restants.

— Appareil américain :

Début de l'expérience.....	14 h. 25
1 comprimé subit un début d'attaque à.....	16 h. 10
Un 2 ^e à.....	16 h. 30
Un 3 ^e et un 4 ^e à.....	17 h.
Les mouvements verticaux sont arrêtés à.....	17 h. 45

A ce moment, 2 comprimés sont toujours parfaitement intacts.

Tous les comprimés sont laissés dans le milieu gastrique artificiel jusqu'au mardi à 10 h. 30. A ce moment, nous observons que 5 comprimés sont attaqués. Il en reste un qui n'est pas attaqué. Aucun des 5 comprimés attaqués n'est complètement désagrégué après 2 minutes pendant lesquelles le mécanisme a été remis en marche. Le comprimé non attaqué est toujours intact. Nous arrêtons l'expérience.

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL

— Appareil français :

Début de l'expérience.....	14 h. 38
Comprimés fortement attaqués à.....	14 h. 53
Désagrégation totale à.....	15 h. 08

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience à.....	10 h. 43
Tous les comprimés sont totalement désagrégués à....	10 h. 52
soit après.....	9 minutes

Après 3 mois, les résultats ont été les suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL

— Appareil français :

Mise en route.....	14 h. 30
Aucun comprimé n'est encore attaqué à.....	17 h. 25
au moment où nous arrêtons l'expérience.	

— Appareil type U. S. P. :

Mise en route.....	14 h. 30
1 comprimé légèrement attaqué à.....	16 h.
3 comprimés attaqués à.....	17 h.
4 comprimés attaqués à.....	17 h. 25

mais la substance de ces comprimés n'est encore que très partiellement libérée.

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL

— Appareil français :

Début de l'expérience.....	16 h.
Tous les comprimés sont attaqués à.....	16 h. 15
Désagrégation totale de tous les comprimés à.....	16 h. 23

— Appareil type U. S. P. :

Mise en route.....	8 h. 26
Tous les comprimés sont complètement désagrégés à...	8 h. 33
(5 comprimés l'étaient à 8 h. 31), soit au bout de 7 minutes.	

Cet enrobage paraissant décidément donner les meilleurs résultats, nous avons voulu voir comment il se comporterait après 6 mois.

Essais après 6 mois

Il a paru intéressant dans ce cas, en plus des essais en milieu gastrique et intestinal artificiel réalisés jusqu'ici, de faire une tentative d'utilisation en milieu intestinal des comprimés ayant préalablement résisté un temps donné au milieu gastrique artificiel.

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Premier essai :

Mise en route.....	14 h. 37
Un comprimé est légèrement attaqué à.....	16 h. 37
Aucune nouvelle modification à.....	17 h. 22
lorsque l'expérience est arrêtée.	

(Le seul comprimé attaqué l'est seulement légèrement plus.)

Deuxième essai :

Mise en route.....	13 h. 38
Pas un seul comprimé n'est attaqué à.....	17 h. 38
lorsque l'expérience est arrêtée.	

Appareil type U. S. P. :

Premier essai :

Mise en route	14 h. 38
Un comprimé est légèrement attaqué à	16 h. 52

L'expérience est arrêtée à 17 h. 25 sans que la situation se soit modifiée.

Deuxième essai :

Départ	13 h. 40
Un comprimé est très légèrement attaqué à.....	16 h. 10
Ce comprimé est plus nettement attaqué et un second comprimé l'est très légèrement lorsque l'expérience est arrêtée à.....	17 h. 40

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Mise en route	16 h. 50
Tous les comprimés sont totalement désagrégés à ..	17 h. 08
c'est-à-dire après	18 minutes

— Appareil type U. S. P. :

Mise en route	16 h. 50
Tous les comprimés sont totalement désagrégés à...	16 h. 56
c'est-à-dire après.....	6 minutes

Un deuxième essai dans le milieu intestinal artificiel est alors effectué avec les comprimés ayant été utilisés 72 heures plus tôt pour le deuxième essai en milieu gastrique artificiel.

Ces comprimés avaient été sortis du milieu gastrique artificiel, puis égouttés et laissés à sécher sans être essuyés. D'un aspect plus blanchâtre, ces comprimés devaient être recouverts de milieu gastrique desséché, à moins que cet aspect blanchâtre soit également dû à la transformation de l'enrobage sous l'effet de l'attaque du milieu gastrique.

Dans l'appareil type VOLCKRINGER, la désagrégation totale se fait en 23 minutes pour 3 comprimés et en 25 minutes pour les deux autres.

Dans l'appareil type U. S. P. (6 comprimés), le délitement intégral se fait en 9 minutes.

Troisième essai :

On place en milieu gastrique artificiel et pendant 3 heures 5 comprimés dans l'appareil type VOLCKRINGER et 6 dans l'appareil type américain. Au bout de ces 3 heures, pas un seul comprimé n'est attaqué dans l'appareil type VOLCKRINGER et 2 comprimés seulement sont très légèrement attaqués dans l'appareil américain.

Les comprimés sont alors sortis et versés immédiatement en milieu intestinal artificiel, les comprimés sortant de l'appareil type VOLCKRINGER dans un autre appareil type VOLCKRINGER, les comprimés sortant de l'appareil type U. S. P. dans l'appareil type U. S. P.

Comme dans tous les essais précédents faits avec l'enrobage à l'Acétophtalate de Cellulose dans le milieu intestinal artificiel, l'attaque est d'abord presque invisible puis le comprimé s'épanouit et se délite presque brutalement.

— Dans l'appareil type VOLCKRINGER :

La mise en route se fait à.....	16 h. 15
Le début de l'attaque est remarqué à.....	16 h. 25
Le délitement est total à.....	16 h. 34

— Dans l'appareil type U. S. P., :

La mise en route est également faite à.....	16 h. 15
3 comprimés, dont les 2 légèrement attaqués, sont presque délités à.....	16 h. 18
La désagrégation est totale à.....	16 h. 23

EN RÉSUMÉ : Le délitement en milieu intestinal artificiel est de :

9 minutes dans l'appareil type U. S. P. et

25 minutes dans l'appareil type VOLCKRINGER

pour des comprimés attaqués 4 heures par le milieu gastrique et laissés ensuite à sécher pendant 72 heures, de :

8 minutes dans l'appareil type U. S. P. et de

19 minutes dans l'appareil type VOLCKRINGER,

pour des comprimés attaqués pendant 3 heures par le milieu gastrique artificiel et plongés immédiatement dans le milieu intestinal, et enfin de :

6 minutes dans l'appareil type U. S. P. et de
18 minutes dans l'appareil type VOLCKRINGER,

pour des comprimés plongés immédiatement dans le milieu intestinal artificiel, sans avoir été attaqués par le milieu gastrique.

Il semblerait donc, contrairement à ce que l'on aurait pu supposer, que le milieu gastrique artificiel ne provoque pas, bien au contraire, un délitement plus rapide en milieu intestinal artificiel des comprimés enrobés à l'Acétophtalate de Cellulose qui y ont séjourné.

CONCLUSION

Le temps ne paraît pas modifier la résistance de l'enrobage à l'Acétophtalate de Cellulose en milieu gastrique qui reste toujours aussi satisfaisant. De même, le temps de désagrégation totale en milieu intestinal artificiel ne paraît pas, lui non plus, subir des modifications sensibles et tous les résultats obtenus aussitôt après fabrication de l'enrobage, après 3 mois et 6 mois de stockage, se recourent mutuellement.

Tous ces essais conduisant à considérer l'enrobage à l'Acétophtalate de Cellulose fort comme l'enrobage donnant les meilleurs résultats *in vitro*, il était souhaitable d'en avoir la confirmation *in vivo*.

Contrôle radiologique des comprimés enrobés avec 0,015 g d'acétophtalate de cellulose par comprimé

Il était d'autant plus nécessaire de vérifier si les résultats satisfaisants observés avec l'enrobage à l'Acétophtalate de Cellulose *in vitro* allaient se vérifier *in vivo* que le milieu intestinal artificiel idéal étant encore sans doute discutable, il convenait de s'assurer que les résultats obtenus *in vitro* avec le milieu artificiel qui avait été sélectionné allaient se confirmer *in vivo*.

Comme il a été dit plus haut, c'est pour pouvoir faire des contrôles radiologiques que le Sulfate de Baryum avait été choisi comme principe actif de nos comprimés.

(A ce sujet, indiquons que certains auteurs, BUKEY et RHODES en particulier (3) ont préféré faire ingérer les comprimés à étudier avec une cuillerée de sel opaque de Baryum permettant de situer le comprimé sans le masquer. C'est le principe d'un fond opaque avec le comprimé se détachant comme une tache claire.)

Expérience :

Deux comprimés de Sulfate de Baryum (*) enrobés avec 0,015 g d'Acétophtalate de Cellulose pour un comprimé sont absorbés à quelques minutes d'intervalle et sans eau par un sujet à jeun, entre 9 h. 20 et 9 h. 30.

Des clichés sont pris à intervalles réguliers (Voir Clichés 1 à 6).

Sur le cliché de 10 h. 30, on constate la disparition du premier comprimé au niveau du milieu de l'iléon ; à ce moment le 2^e comprimé est toujours intact dans l'estomac. Puis, ce 2^e comprimé commence à descendre dans l'intestin et sur le cliché de 11 h. 30 il est à son tour désagrégué à peu près au même niveau que le comprimé précédent ou un peu avant.

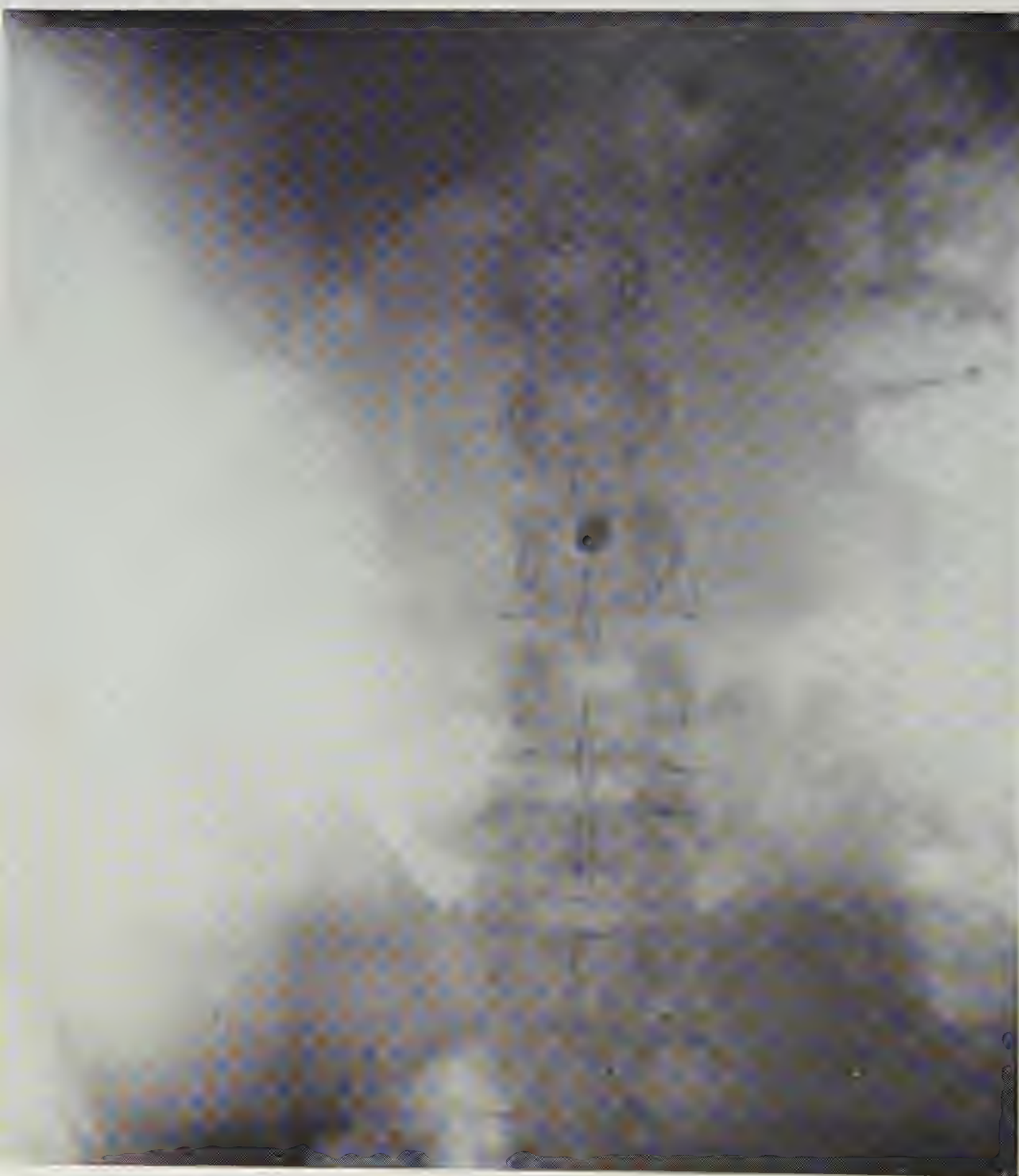
D'une manière générale on peut conclure que les comprimés se sont désagrégués au plus tard au milieu de l'iléon et que par conséquent le principe actif qu'ils contenaient avait largement le temps d'être absorbé. Les comprimés avaient parfaitement résisté à leur passage dans le milieu gastrique.

Ainsi ce contrôle radiologique, quoique peu étendu, a permis de s'assurer que les résultats enregistrés *in vitro* avec l'enrobage à l'Acétophtalate de Cellulose à raison de 0,015 g d'Acétophtalate de Cellulose se confirmaient *in vivo*.

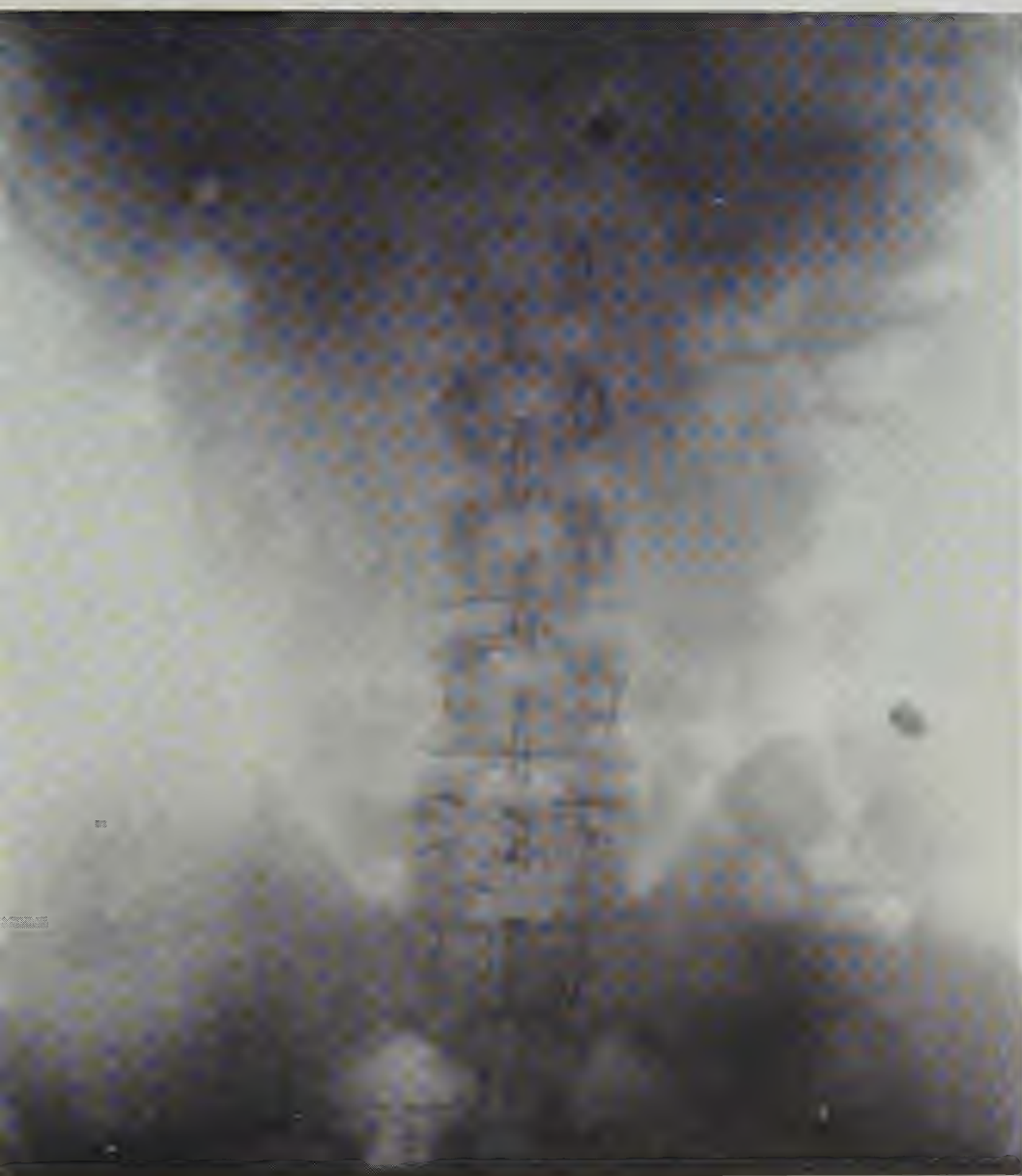
(*) Ce contrôle a été fait avec des comprimés fabriqués depuis 3 mois et demi.



N^o 1 9. 11. 15



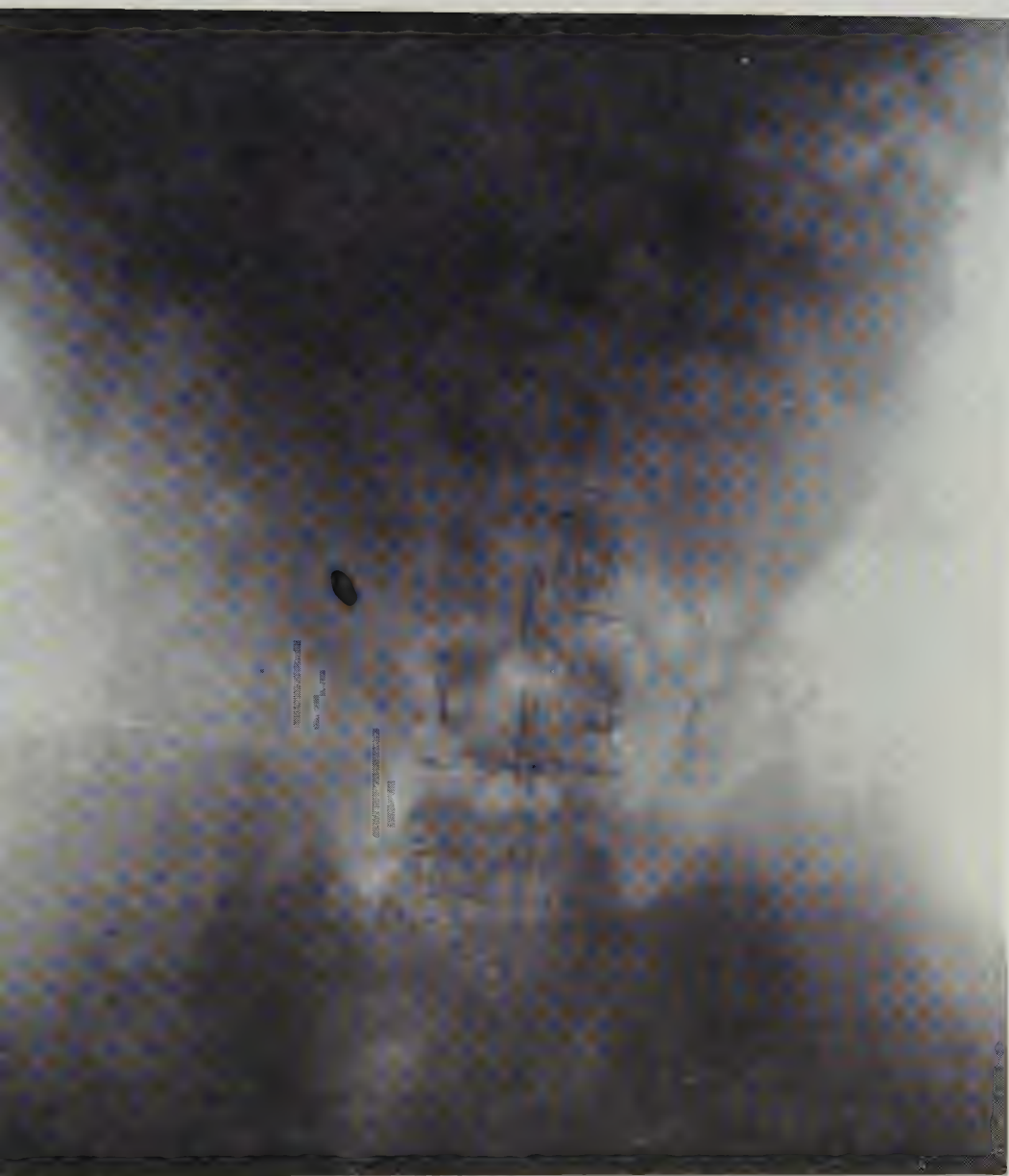
Nº 2 - 10 heures



№ 5 - 10 б, 15



№ 4 - 10 h. 30



Nº 5 - 11 heures



Nº 6 - 11 h. 30

2° Enrobage à l'acétophtalate de cellulose + plastifiant (sirop de glucose)

Nous avons enrobé préalablement les comprimés avec :

- sirop de sucre,
- sirop de glucose,
- gélatine et
- solution de gomme,

exactement dans les mêmes conditions que les comprimés destinés à être enrobés avec une solution d'Acétophtalate de Cellulose seulement.

Les comprimés ont donc été amenés au même poids dans les mêmes conditions puis nous avons préparé une solution contenant

7,5 g	d'Acétophtalate de Cellulose	} 500 comprimés environ
42,5 g	d'Acétone et	
1 g	de sirop de glucose	

La 1^{re} charge a absorbé 4 g de la solution ainsi préparée.

La 2^e charge a absorbé 3 g

La 3^e charge a absorbé 2 g

Les charges suivantes : 1 g à 1,50 g.

On a fait au total 30 charges (A noter qu'avec la solution d'Acétophtalate de Cellulose seule nous avons fait 35 charges au lieu de 30, la solution d'Acétophtalate de Cellulose simple étant nettement moins épaisse).

Le travail a été aussi facile avec addition de plastifiant mais les comprimés terminés étaient nettement moins beaux.

Le comprimé terminé pesait 0,405 g.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Mise en route	14 h. 33
1 comprimé attaqué à.....	15 h. 25
1 deuxième à.....	15 h. 48
1 troisième à.....	16 h. 33
1 quatrième à.....	17 h. 03
1 cinquième à.....	17 h. 33

— Appareil type U. S. P. :

Mise en route.....	14 h. 33
2 comprimés attaqués à.....	15 h. 30
1 troisième à.....	15 h. 50
1 quatrième à.....	16 h. 05
1 cinquième à.....	16 h. 40
1 sixième à.....	16 h. 50

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Début de l'expérience.....	14 h. 28
3 comprimés sont complètement désintégrés et les	
2 restants nettement attaqués à.....	14 h. 43
Il ne reste rien à.....	14 h. 50

— Appareil type U. S. P. :

Mise en route.....	14 h. 28
2 comprimés sont complètement délités, tous les autres	
attaqués à	14 h. 31
Tout est terminé à.....	14 h. 38

Par comparaison de ces résultats avec ceux obtenus avec la solution d'Acétophtalate de Cellulose sans addition de plastifiant, il semble que l'addition de sirop de glucose soit défavorable. En effet, si avec l'appareil type U. S. P. les résultats toujours plus rapides à obtenir sont à peu près comparables, avec l'appareil de VOLCKRINGER nous n'observons l'attaque :

Du 1^{er} comprimé : qu'après 65 minutes avec l'enrobage sans glucose, au lieu de 52 minutes pour l'enrobage avec glucose.

Pour le 2^e comprimé : 111 minutes au lieu de 95.

Pour le 3^e comprimé : 2 heures au lieu de 2 h. 45, etc.

Après 3 mois, les résultats ont été les suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Mise en route de l'expérience à.....	14 h. 18
1 comprimé est attaqué à.....	15 h. 18
2 comprimés sont attaqués à.....	15 h. 33
3 — — à.....	16 h. 03
3 — — et 1 désagrégué (il ne reste que l'enveloppe) à.....	16 h. 18
Le 5 ^e comprimé est attaqué à.....	16 h. 33

— Appareil type U. S. P. :

Mise en route.....	14 h. 18
1 comprimé est attaqué à.....	14 h. 48
3 comprimés sont attaqués à.....	15 h. 18
5 comprimés sur 6 sont attaqués à.....	15 h. 33
2 comprimés sont presque désagrégués } 2 très attaqués } à.....	15 h. 55
2 légèrement attaqués }	

A 16 h. 35 il subsiste une enveloppe d'enrobage ayant encore la forme du comprimé pour 2 des comprimés. Deux autres sont très attaqués, les 2 derniers légèrement attaqués. La poche d'enrobage représente approximativement les 3/4 de l'enveloppe d'origine. Le granulé du comprimé s'est échappé par l'ouverture représentée par le quart manquant.

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL

— Appareil type VOLCKRINGER :

Départ.....	9 h. 03
2 comprimés complètement désagrégués et 3 attaqués à..	9 h. 18
Tout est terminé à.....	9 h. 21

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience.....	9 h. 04
Tous les comprimés sont complètement désagrégués à....	9 h. 12

CONCLUSION

Les résultats sont comparables, sans doute même encore nettement plus rapides, et ne font que confirmer, en les aggravant, les premiers résultats obtenus.

3° Acétophtalate de cellulose 1 + 2 % de rhodopas M 60 A

Après avoir observé qu'après avoir été laissé au repos pendant 4 jours, le mélange d'une solution acétonique à 15 % d'Acétophtalate de Cellulose + 2 % de solution alcoolique de Rhodopas M 60 A ne précipitait pas, nous avons procédé à un enrobage de 500 comprimés avec ce mélange.

L'enrobage a été aussi facile qu'avec l'Acétophtalate de Cellulose seul. Nous avons procédé à un enrobage préalable, le comprimé pesant alors 0,415 gr.

Les comprimés parfaitement secs ont été enrobés avec 19 charges du mélange pour augmenter le poids de 0,01 g afin de pouvoir comparer l'efficacité du mélange par rapport à l'Acétophtalate de Cellulose 1.

La première charge a été de 4 g

La deuxième de 3 g

les suivantes variant entre 1,50 g et 2 g, le comprimé terminé pesant 0,425 g.

Les comprimés terminés enrobés avec le mélange d'Acétophtalate de Cellulose + 2 % de Rhodopas, ont exactement le même aspect que ceux enrobés avec de l'Acétophtalate de Cellulose seul.

Il semble qu'avec une expérience un peu plus étoffée il sera possible de réaliser des enrobages d'un aspect tout à fait satisfaisant avec l'Acétophtalate de Cellulose.

Essai de désagrégation :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL

— Appareil français :

Début de l'expérience à.....	11 h.
A 12 h., nous n'observons aucun signe d'attaque. A ce moment, nous laissons les comprimés plongés dans le milieu, mais les agitations périodiques sont arrêtées jusqu'à	13 h. 30
Après l'agitation de 13 h. 30, nous observons l'attaque d'un comprimé. Un deuxième est attaqué à.....	14 h. 15
Un 3 ^e et un 4 ^e à.....	14 h. 30
Un 5 ^e à.....	15 h. 45
Les comprimés sont complètement désagregés à.....	16 h. 10

— Appareil type U. S. P. :

Début de l'expérience.....	14 h. 30
1 comprimé attaqué à.....	15 h. 15
Un 2 ^e à.....	16 h.
Un 3 ^e à.....	16 h. 15
Les 4 ^e et 5 ^e à.....	16 h. 45
Le 6 ^e à.....	17 h. 10

A 17 h. 30, les enveloppes d'enrobage subsistent toujours. Le comprimé enrobé est donc ouvert, mais le granulé du comprimé subsiste à peu près intact à l'intérieur de l'enveloppe, en dépit des mouvements réguliers de l'appareil.

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL

— Appareil français :

Début de l'expérience.....	11 h. 05
Tous les comprimés sont complètement désagregés à ...	11 h. 35

— Appareil type U. S. P. :

Mise en route.....	14 h. 10
Tout est complètement terminé à.....	14 h. 20

Les comprimés sont complètement délités. Il ne reste plus rien. Les enveloppes ont totalement disparu.

Après 3 mois, les résultats ont été les suivants :

MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL

— Appareil français :

Mise en route.....	14 h. 43
Attaque de 2 comprimés à.....	17 h. 13

— Appareil type U. S. P. :

Départ	14 h. 43
Attaque de 2 comprimés à.....	15 h. 13
2 autres sont attaqués à.....	15 h. 22

A 15 h. 53 tous les comprimés sont attaqués, dont 3 fortement.

A 16 h. 40 tous les comprimés attaqués le sont très fortement, mais une pellicule d'enrobage retient encore une partie du granulé du comprimé.

A 17 h. 13, rien de réellement changé à cet état de chose. Il reste une légère pellicule d'enrobage très ouverte.

MILIEU INTESTINAL ARTIFICIEL

— Appareil français :

Mise en route.....	14 h. 23
Un comprimé est légèrement attaqué à.....	14 h. 30
Les 5 comprimés sont attaqués à.....	14 h. 38
Tout est terminé à.....	14 h. 53

A noter que les comprimés sont désagrégés par morceaux, l'enveloppe disparaissant en même temps que le granulé du comprimé lui-même.

— Appareil type U. S. P.

Mise en route.....	14 h. 23
4 comprimés presque complètement désagrégés et 2 très attaqués à.....	14 h. 30
Tout est terminé à.....	14 h. 34

CONCLUSION

L'essai après trois mois a confirmé les résultats obtenus à l'origine sur le milieu gastrique artificiel.

Le Rhodopas augmente le temps de délitement en milieu gastrique et l'addition de Rhodopas à l'Acétophtalate de Cellulose ne paraît pas provoquer de modification de ce temps de résistance dans le temps.

Il en est de même dans le milieu intestinal artificiel où les temps obtenus aussitôt après la fabrication et après trois mois de conservation se superposent exactement, soit :

- 30 minutes dans l'appareil français et
 - 10 à 11 minutes dans l'appareil type U. S. P.
-

CONCLUSION GÉNÉRALE

A la suite de ces nouvelles tentatives et des vérifications faites dans le temps pour s'assurer qu'il ne se produisait pas de modifications fondamentales par vieillissement des enrobages utilisés, il est apparu :

1° Que l'enrobage à l'Acétophtalate de Cellulose est de très loin supérieur à tous ceux qui ont été essayés comparativement dans les mêmes conditions de travail, d'autant qu'il est possible, en utilisant une quantité de produit un peu plus forte mais restant en général inférieure à celle utilisée avec les autres enrobages, d'améliorer considérablement le temps de résistance gastrique au point qu'il puisse satisfaire aux essais les plus sévères, sans pour cela diminuer sa vitesse de désagrégation en milieu intestinal toujours aussi rapide.

2° Que les tentatives d'adjonction à l'Acétophtalate de Cellulose d'autres éléments destinés à améliorer ses qualités n'ont pas paru justifiées par les résultats obtenus. Toutefois, il peut être retenu qu'une petite quantité de Rhodopas peut augmenter le temps de désagrégation de l'Acétophtalate de Cellulose dans le milieu gastrique, sans pour cela allonger exagérément le temps de désagrégation dans le milieu intestinal.

3° Que le temps, tout au moins dans les limites de 3 mois (6 mois pour l'enrobage à l'Acétophtalate de Cellulose fort et l'enrobage au Gluten) où les contrôles ont été faits, ne modifient pas sensiblement la résistance des enrobages utilisés, exception faite sans doute de l'enrobage au Gluten dont le temps de désagrégation augmente peut-être sous certaines conditions dans le milieu gastrique artificiel, ce qui ne serait pas défavorable mais ne présente pas un véritable intérêt, ce temps demeurant toujours tout à fait insuffisant après 3 et 6 mois de conservation.

* * *

Ainsi, des enrobages classiques actuellement utilisés et des enrobages modernes préconisés depuis quelque temps, dont les qua-

lités ont été examinées dans ce travail, seul émerge l'enrobage à l'Acétophtalate de Cellulose comme étant susceptible de procurer une matière première d'enrobage dénuée de toxicité, d'un emploi facile, autorisant des préparations rapides n'alourdisant pas exagérément le poids et la taille du comprimé, suffisamment résistantes dans le milieu gastrique et se désagrégeant avec la rapidité indispensable dans le milieu intestinal, ces deux dernières propriétés ne paraissant pas subir de modifications avec le temps.

Il paraît donc susceptible de remplacer avantageusement dans l'avenir les diverses méthodes d'enrobage utilisées jusqu'ici.

Ces conclusions rejoignent d'ailleurs celles, récentes, de COUVREUR (6) qui a utilisé d'autres techniques de contrôle et n'a pas envisagé le cas du Rhodopas ni suivi l'influence du temps.

* * *

Il convient enfin de se souvenir qu'il est certainement important, pour vérifier les qualités de tous autres enrobages qui pourraient être mis au point par la suite ou pour contrôler la fabrication d'une spécialité avec les enrobages actuellement existants :

1^o d'utiliser plusieurs méthodes physiques de contrôle ;

2^o de soigneusement choisir les milieux gastriques et intestinaux artificiels et de recourir à un essai *in vivo* dans tous les cas où cela paraît nécessaire ;

3^o de vérifier *in vitro*, par exemple 6 mois au moins après la fabrication, l'évolution dans le temps des qualités de résistance gastrique et de désagrégation intestinale de toute spécialité pharmaceutique présentée sous forme de comprimés à enrobage gastro-résistant,

et que, pour la forme des comprimés eux-mêmes, la compression lenticulaire est bien préférable.

Vu le Président de Thèse :
M.-M. JANOT.

Vu le Doyen :
R. FABRE.

Vu et permis d'imprimer :
Pour le Recteur de l'Académie de Paris,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université de Paris,
L. BINET.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAUER (C. W.) et MASUCCI (P. E.). — *J. Am. Pharm. Assoc. (Scientific Ed.)*, 1948, 37, p. 124-128.
2. BRENNER (J.), *Pharm. Acta Helv.*, 1943, 18, p. 283-318.
3. BUKEY (F. S.) et RHODES (P.). — *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1935, 24, p. 567 et 1933, 22, p. 1253.
4. CLARKSON. — *Drug and Cosmetic Industry*, 1950, p. 776.
5. CLOBUS (J.). — *J. Pharm. Belg.*, 1949, Nouv. Sér., 4^e année, p. 110-128.
6. COUVREUR (A.). — *Enrobages Modernes des Dragées et Pilules*, Vigot Frères, 1954.
7. FIELD (W. E.). — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1954, 6, p. 495.
8. *France Pharmacie*, 1956, 1, p. 45.
9. GERSHBERG (S.) et STOLL (F. D.). — *J. Am. Pharm. Assoc. (Scientific Ed.)*, 1946, 35, p. 284-287.
10. *J. Am. Pharm. Assoc. (Practical Pharmacy Edition)*, 1955, 16, p. 302-303.
11. *J. Am. Pharm. Assoc. (Practical Pharmacy Edition)*, 1955, 16, p. 302.
12. KAMMANDEL, MAC GAVACK, KLOTZ et BOYD. — *Bulletin New-York Medical College*, 1951, 14.
13. MANEY (P. V.) et KUEVER (R. A.). — *J. Am. Pharm. Assoc. (Scientific Ed.)*, 1941, 30, p. 276.
14. MUNZEL et KAGI. — *Pharm. Acta Helv.*, 1955, 30, p. 408-426.
15. *Pharmacy International*, 1955, 3, p. 16.
16. ROLLAND (P.). — *Ann. Pharm. Fr.*, 1949, 7, p. 175.
17. RUNGE. — *Pharm. Zeit.*, 1948, 84^e année, p. 380 et 402.
18. SPERANDIO (G. J.), EVANSON (R. V.), DE KAY (H. G.). — *J. Am. Pharm. Assoc. (Scientific Ed.)*, 1948, 37, p. 71-76.
19. TOPLIS (W. G.). — *Am. J. Pharm.*, 1915, 87, p. 518.
20. TRUNKEL (H.). — *Pharm. Zeit.*, 1943, 76, p. 567.
21. VOLCKRINGER (J.). — *Ann. Pharm. Fr.*, 1949, 7, p. 697-705.
22. WORTON (A. G.) et KEMPF (G. F.) et Coll. — *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1938, 27, p. 21.
23. WRUBIE (M.). — *Am. J. Pharm.*, 1930, 102, p. 318.

